

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/004189

International filing date: 10 March 2005 (10.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-068229
Filing date: 10 March 2004 (10.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 May 2005 (12.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

14. 3. 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 3 月 1 0 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 6 8 2 2 9
Application Number:

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

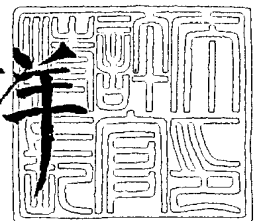
J P 2 0 0 4 - 0 6 8 2 2 9

出 願 人 呉羽化学工業株式会社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 4 月 2 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願
【整理番号】 KUP06118
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D217/00
C07D235/04
C07D233/02
C07D401/02

【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区百人町 3 - 2 6 - 2 呉羽化学工業株式会社 生物
医学研究所内
【氏名】 小野 雅弘

【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区百人町 3 - 2 6 - 2 呉羽化学工業株式会社 生物
医学研究所内
【氏名】 齋藤 厚之

【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区百人町 3 - 2 6 - 2 呉羽化学工業株式会社 生物
医学研究所内
【氏名】 菊本 成幸

【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区百人町 3 - 2 6 - 2 呉羽化学工業株式会社 生物
医学研究所内
【氏名】 松井 良

【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区百人町 3 - 2 6 - 2 呉羽化学工業株式会社 生物
医学研究所内
【氏名】 澤 朋裕

【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区百人町 3 - 2 6 - 2 呉羽化学工業株式会社 生物
医学研究所内
【氏名】 鈴木 茂

【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区百人町 3 - 2 6 - 2 呉羽化学工業株式会社 生物
医学研究所内
【氏名】 新村 浩一

【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区百人町 3 - 2 6 - 2 呉羽化学工業株式会社 生物
医学研究所内
【氏名】 谷中 幹郎

【特許出願人】
【識別番号】 000001100
【氏名又は名称】 呉羽化学工業株式会社

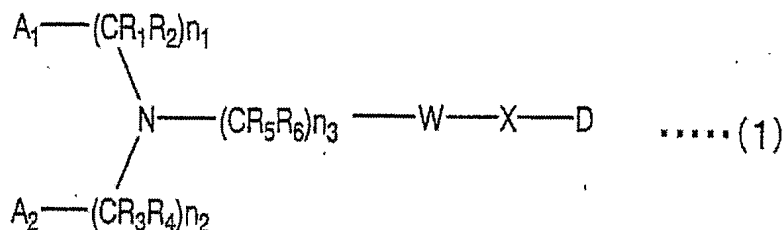
【代理人】
【識別番号】 100090941
【弁理士】
【氏名又は名称】 藤野 清也

【選任した代理人】
【識別番号】 100076244
【弁理士】
【氏名又は名称】 藤野 清規

【選任した代理人】
【識別番号】 100113837
【弁理士】
【氏名又は名称】 吉見 京子
【選任した代理人】
【識別番号】 100127421
【弁理士】
【氏名又は名称】 後藤 さなえ
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 014834
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1

【請求項 1】

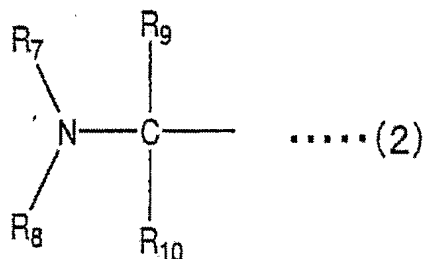
【化1】



n_1, n_2, n_3 は $0 \sim 3$ の整数を示す。

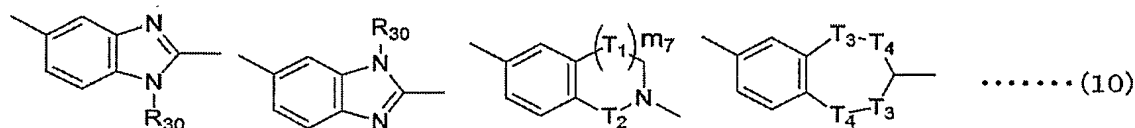
A₁ 及び A₂ はそれぞれ水素原子、独立に置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、置換していてもよい一部が飽和している多環式の複素芳香族環、置換していてもよい単環若しくは多環式の芳香族環、置換していてもよい一部が飽和している多環式の芳香族環、置換していてもよい複素環、又は下記式(2)で表される基を示す。

【化2】

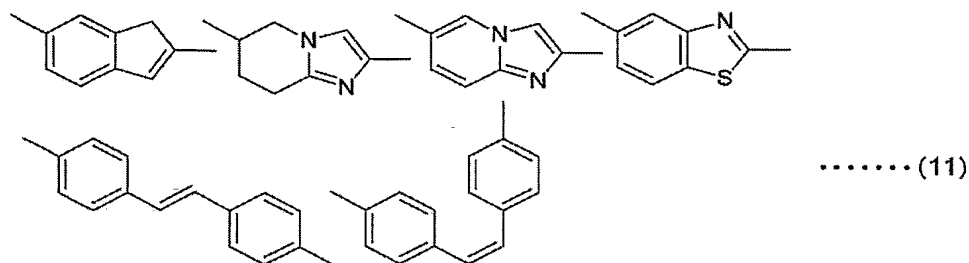


R₇、R₈、R₉、R₁₀はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキル基を示す。

【化3】



【化 4】



式 (10) 中

R_{30} は水素原子、置換していてもよい炭素数 1～15 のアルキル基、置換していてもよい炭素数 2～15 のアルケニル基、置換していてもよい炭素数 2～15 のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数 3～15 の環状アルキル基、メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、フェニル基、アシル基、カルボキシ基、シアノ基を示す。

m_7 は 0～2 の整数を示す。

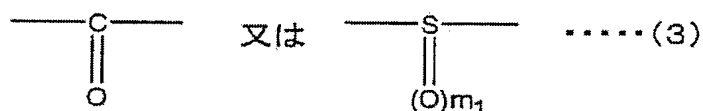
T_1 と T_2 は CH_2 または CO を示す。

T_3 と T_4 は、 $T_3 = NH$ と $T_4 = CO$ 、または $T_3 = CO$ と $T_4 = NH$ を示す。

X は置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、置換していてもよい単環若しくは多環式の芳香族環、 O 、 CH_2 、 NR_{11} 、又は下記式 (3)、式 (12) で表される基を示す。

R_{11} は水素原子、置換していてもよい炭素数 1～15 のアルキル基、置換していてもよい炭素数 2～15 のアルケニル基、置換していてもよい炭素数 2～15 のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数 3～15 の環状アルキル基を示す。

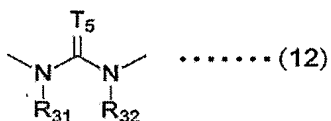
【化 5】



式 (3) 中

m_1 は 1 又は 2 の整数を示す。

【化 6】



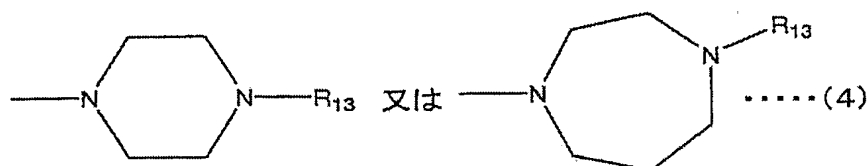
式 (12) 中

T_5 は酸素原子または硫黄原子を示す。

R_{31} と R_{32} は水素原子、炭素数 1～3 のアルキル基を示し、 R_{31} と R_{32} は互いに結合して環を形成してもよい。

D は下記式 (4) 又は下記式 (6) で表される基を示す。

【化 7】

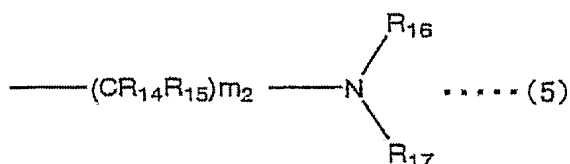


式 (4) 中

R_{13} は水素原子、置換していてもよい炭素数 1～15 のアルキル基、置換していてもよい

い炭素数 2 ～ 15 のアルケニル基、置換していてもよい炭素数 2 ～ 15 のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数 3 ～ 15 の環状アルキル基、又は下記式 (5) で表される基を示す。

【化 8】



式 (5) 中

m_2 は 2 ～ 4 の整数を示す。

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数 1 ～ 15 のアルキル基、置換していてもよい炭素数 2 ～ 15 のアルケニル基、置換していてもよい炭素数 2 ～ 15 のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数 3 ～ 15 の環状アルキル基を示す。

【化 9】



式 (6) 中

Q は前述の X が 0 の場合には単結合を、X が NR_{11} の場合には単結合、又は前記式 (3) で表される基を、X が置換してもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、置換してもよい単環若しくは多環式の芳香族環、 CH_2 、又は式 (3)、式 (12) で表される場合には単結合、S、O、又は NR_{12} 、式 (13) で表されるいずれかの基を示す。

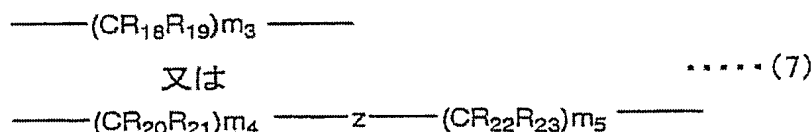
【化 10】



R_{12} は水素原子、置換していてもよい炭素数 1 ～ 15 のアルキル基、置換していてもよい炭素数 2 ～ 15 のアルケニル基、置換していてもよい炭素数 2 ～ 15 のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数 3 ～ 15 の環状アルキル基、メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、フェニル基、アシル基、カルボキシ基、シアノ基を示す。

Y は下記式 (7) で表される基を示す。

【化 11】



式 (7) 中

m_3 は 0 ～ 6 の整数を示す。

R_{18} 、 R_{19} はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数 1 ～ 15 のアルキル基、置換していてもよい炭素数 2 ～ 15 のアルケニル基、置換していてもよい炭素数 2 ～ 15 のアルキニル基、置換していてもよい炭素数 3 ～ 15 の環状アルキル基、又は置換していてもよい芳香族環を示し、また、このとき R_{12} と R_{18} は環を形成していてもよい。

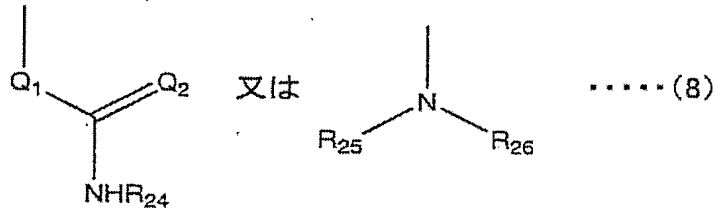
m_4 、 m_5 は 0 ～ 2 の整数を示す。

R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキル基を示す。

zは置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキレン基、置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、置換していてもよい一部が飽和している多環式の複素芳香族環、置換していてもよい単環若しくは多環式の芳香族環、置換していてもよい一部が飽和している多環式の芳香族環、又は置換していてもよい複素環を示す。

Bは下記式(8)、式(14)で表されるいずれかの基を示す。

【化12】



式(8)中

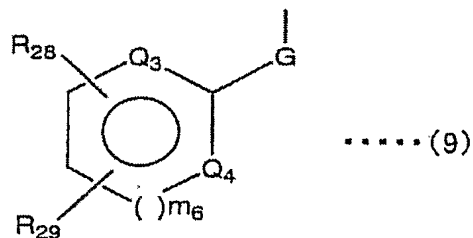
Q₁はS、O、又はNHを示し、Q₂はS、O、NR₂₇を示す。

R₂₄、R₂₇はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルキニル基、置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキル基、又は置換していてもよい芳香族環を示し、また、このときR₂₄とR₂₇は環を形成していてもよい。

R₂₅、R₂₆は前述のXがCH₂の場合にはそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキル基、二重結合を1～3含む置換していてもよい炭素数2～15のアルケニル基、又は三重結合を1～3含む置換していてもよい炭素数2～15のアルキニル基を表し、また、R₂₅とR₂₆は環を形成していてもよく、そのとき、場合により複素原子、環状アルキル基、芳香族環、複素芳香族環、複素環を介して結合して環を形成していてもよい。

R₂₅、R₂₆は前述のXがCH₂でない場合にはそれぞれ独立に水素原子、下記式(9)で表される置換基、置換していてもよい炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキル基、二重結合を1～3含む置換していてもよい炭素数2～15のアルケニル基、又は三重結合を1～3含む置換していてもよい炭素数2～15のアルキニル基を表し、また、R₂₅とR₂₆は環を形成していてもよく、そのとき、場合により複素原子、環状アルキル基、芳香族環、複素芳香族環、複素環を介して結合して環を形成していてもよい。

【化13】



式(9)中

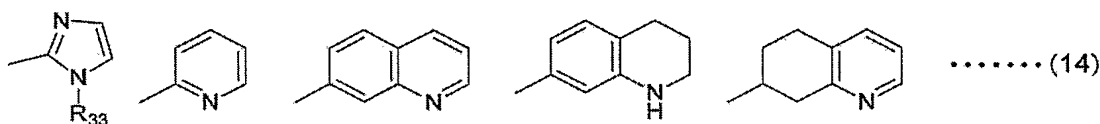
m₆は0又は1であり、m₆=0のときQ₃はCH又はNであり、Q₄はN、S、又はOであり、m₆=1のときはQ₃、Q₄はそれぞれ独立にCH又はNを示す。

Gは置換していてもよい炭素数1～15のアルキレン基、置換していてもよい炭素数2～15のアルケニレン基を示す。

R₂₈は環上に存在することのある窒素原子以外の任意の位置に置換される炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルキニル基、アルコシキ基、ハロアルキル基、ハロアルコシ基、ヒドロキシアアルコシ基、ハロゲン原子、アミノ基、アルキルアミノ基、カルボキシ基、アルコシカルボニル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、飽和複素環、複素芳香族環、を示し、また、m₆=1でありQ₃、Q₄が同時にCHである場合には水素原子でもよい。

R₂₉は水素原子、又はR₂₄と同様の基を表し、Gと結合し環を形成していてもよい。

【化14】



式(14)中R₃₃は前記R₁₂と同じ。

また、一般式(1)で示される化合物に存在することがある1個又は2個以上の不斉炭素が、1個の場合には絶対配置R又はSで表される純粋な光学活性体、その任意な割合の混合物、ラセミ体、また、2個以上の場合には光学的に純粋なジアステレオマー、そのラセミ体、或いはそれらの任意比率での組み合わせが存在するがそのいずれであってもよい。

【請求項2】

n₁、n₂、n₃が1の整数で表され、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆が水素原子で表される請求項1に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグ。

【請求項3】

A₁及びA₂がそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環で表される請求項1又は2に記載の化合物又はそれらの薬理学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグ。

【請求項4】

Wが前記式(10)で表される請求項1乃至3のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグ。

【請求項5】

Wがベンゼン環で表され、Xが前記式(12)で表される請求項1乃至3のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグ。

【請求項6】

Wがベンゼン環で表され、Xが-CH₂-で表され、Dが前記式(6)で表わされる基であり、式(6)中のQがNR₁₂で表される基であり、R₁₂は前述のとおりである請求項1乃至3のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグ。

【請求項7】

Dが前記式(6)で表わされる基であり、式(6)中のQがNR₁₂で表される基であり、R₁₂は前述のとおりであり、Yが-(CR₁₈R₁₉)_{m3}-で表される基であり、R₁₈、R₁₉、m₃は前述のとおりである請求項1乃至6のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグ。

【請求項8】

Dが前記式(6)で表わされる基であり、式(6)中のQが前記式(13)で表されるいずれかの基であり、R₁₂は前述のとおりであり、Yが-(CR₁₈R₁₉)_{m3}-で表される基であり、R₁₈、R₁₉、m₃は前述のとおりである請求項1乃至6のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグ。

【請求項9】

Dが前記式(6)で表わされる基であり、式(6)中のBが-NR₂₅R₂₆で表され、R₂₅、R₂₆は前述のとおりである請求項1乃至7のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 10】

Dが前記式(6)で表わされる基であり、式(6)中のBが前記式(14)で表されるいずれかの基である請求項1乃至7のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 11】

2-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-エタノール、

[4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン、

[4-(6-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン、

[4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン、

[4-(5-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン、

4-{[N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル-N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-ベンズアミド、

2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-5-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン、

2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン、

N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N-メチル-N',N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン、

N-メチル-N-[4-(1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル-N',N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン、

[4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1H-インデン-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン、

1-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-ウレア、

[4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン、

3-(3-ジプロピルアミノ-プロピル)-8-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2,5-ジオン、

4-{[(3,5-ジメチル-ピリジン-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-N-(4-ジプロピルアミノ-メチル-フェニル)-ベンズアミド、

4-{[(5-エチル-ピリジン-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-N-(4-ジプロピルアミノ-メチル-フェニル)-ベンズアミド、

[4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン、

[3-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ベンジル]-ジプロピル-アミン、

6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミド、

N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンズアミド、

N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-メタンスルホンアミド、

N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド、

N-エチル-N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン、

N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N-フェニル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン、

N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アセトアミド、

1-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-1-メチル-ウレア、

1-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-1,3-ジメチル-ウレア、

N-メチル-N-[4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-アミノ)-メチル}-ベンジル]-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン、

[4-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ベンジル]-ジプロピル-アミン、

6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (4-ジプロピル)-アミノ-ブチル)-アミド、

N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N', N'-ジプロピル-N-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ブタン-1,4-ジアミン、

N-(4-[(1-メタンスルホニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N-メチル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン、

3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-アミノ]-プロピオニトリル、

3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステル、

1-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-フェニル)-チオウレア、

{3-[6-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-フェニル]-ピリジン-2-イル}-プロピル}-ジプロピル-アミン、

N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-アセトアミド、

[4-(5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン、

[4-(1E)-[2-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-フェニル]-ビニル]-ベンジル}-ジプロピル-アミン、

{[4-((1Z)-2-[4-[(ジプロピルアミノ)-メチル]-フェニル]-ビニル)-フェニル]-メチル}

-(イミダゾール-2-イルメチル)-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)-メチル]-アミン、
[4-((1E)-2-{4-[2-(ジプロピルアミノ)-エチル]-フェニル}-ビニル)-フェニル]-メチル
-(イミダゾール-2-イルメチル)-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)-メチル]-アミン、
[4-((1E)-2-{4-[(ジプロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-ビニル)-フェニル]-メチル
-ビス-(イミダゾール-2-イルメチル)-アミン、
[4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-メチル}-
アミノ)-メチル]-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンジル]-ジプロピル-アミン、
(4-{[(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-メチル}-
アミノ)-メチル]-ベンジル)-メチル-(4-ピペリジン-1-イルブチル)アミン、
2-(2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-6-{[(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-(1-メチル-
1H-イミダゾール-2-イル)-メチル}-ベンズイミダゾール-1-イル)-エタノ
ール、
[3-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-メチル}-
アミノ)-メチル]-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-プロピル]-ジプロピル-
アミン、
[4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-メチル}-
アミノ)-メチル]-1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル
-アミン、
[5-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-メチル}-
アミノ)-メチル]-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ペンチル]-ジプロピル-
アミン、
N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-(5,6,7,8-テトラヒドロヒドロキノリン-8-
イル)-アミノ}-メチル)-ベンジル)-N-メチル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン
、
N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-(5,6,7,8-
テトラヒドロキノリン-8-イル)-アミノ}-メチル)-ベンジル)-メタンスルホンアミド、
3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-(1-メチル-1H-
イミダゾール-2-イル)-メチル}-アミノ)-メチル]-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸、
(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-(1-メチル-1H-
イミダゾール-2-イル)-メチル}-アミノ)-メチル)-ベンジル)-シアナミド、
(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-(1-メチル-1H-
イミダゾール-2-イル)-メチル}-アミノ)-メチル)-ベンジル)-ホルムアミド、
[(4-{[(1-カルボキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-(1-メチル-1H-イミダゾ
ール-2-イル)-メチル}-アミノ)-メチル]-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)アミノ]-
酢酸、
[4-(1-ベンジル-6-{[(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-
イル)-メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-ア
ミン
から選ばれる化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 12】

3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-(1-メチル-1H-
イミダゾール-2-イル)-メチル}-アミノ)-メチル]-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸エチル
エステル、
3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-(1-メチル-1H-
イミダゾール-2-イル)-メチル}-アミノ)-メチル]-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸イソプ
ロピルエステル、
3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-(1-メチル-1H-
イミダゾール-2-イル)-メチル}-アミノ)-メチル]-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸ベンジ
ルエステル、

- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸ブチルエステル、
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イルメチルエステル、
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸1-エチル-プロポキシカルボニルオキシメチルエステル、
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-エチルエステル、
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸メトキシカルボニルオキシメチルエステル、
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸エトキシカルボニルオキシメチルエステル、
- 2,2-ジメチル-プロピオン酸3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオニルオキシメチルエステル、
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イルエステル、
- ヘキサノ酸 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオニルオキシメチルエステル、
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸3-シクロペンチル-プロピオニルオキシメチルエステル、
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸ジエチルカルバモイルオキシメチルエステル、
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸t-ブトキシカルボニルメチルエステル、
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-N-エチル-プロピオンアミド、
- 3-[(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-プロピオン酸、
- 3-[(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-プロピオン酸エステル、
- 3-[(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-プロピオン酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イルメチルエステル、
- 3-[(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-プロピオン酸1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-エチルエステル、
- 2,2-ジメチル-プロピオン酸3-[(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メ

チル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-プロピオニルオキシメチルエステル、
3-[(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-プロピオン酸3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イルエステル、
3-[(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-プロピオン酸ジエチルカルバモイルオキシメチルエステル、
3-[(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-N-エチル-プロピオオンアミド、
から選ばれる化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 13】

請求項1乃至12のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 14】

請求項1乃至12のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するCXCR4拮抗剤。

【請求項 15】

請求項1乃至12のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する抗ウイルス剤。

【請求項 16】

請求項1乃至12のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するCXCR4拮抗作用に基づくリウマチ疾患改善剤。

【請求項 17】

請求項1乃至12のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するCXCR4拮抗作用に基づく癌転移疾患改善剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】アミン系塩基性化合物とその用途

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミン化合物又はその薬理的に許容される塩もしくはそのプロドラッグに関し、特にケモカイン受容体CXCR4に対する拮抗作用に基づく抗ウイルス活性を有するアミン化合物に関する。さらに、本発明はこれら化合物を有効成分として、特にケモカイン受容体CXCR4に対する拮抗作用に基づく、リウマチ疾患や癌転移疾患等、関連疾患薬剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の感染によって発症する後天性免疫不全症候群(AIDS)の治療薬は、逆転写酵素阻害薬とプロテアーゼ阻害薬があるが、薬剤耐性HIV変異株の出現が治療効果を喪失させている(例えば、非特許文献1参照)。また、それらの組み合わせによる多剤併用療法も、服用に際して守るべき条件が多く、複雑であり、服用すべき数も多く、また、多彩な副作用もある(例えば、非特許文献2参照)。また、特にプロテアーゼ阻害薬の場合、複雑な内服方法や副作用の多さにもかかわらず、ほぼ100%服薬維持しないと、耐性株の出現と選択を引き起こす可能性が高くなることが知られている(例えば、非特許文献3参照)。

【0003】

また、過去において多くのウイルス疾患がワクチンにより絶滅ないし著しく軽減されてきたことから、ワクチン開発も試みられているが、HIVは変異が頻発することから、著しく困難と考えられている(例えば、非特許文献4参照)。

【0004】

前記の通り、抗HIV作用を有する数種の化合物が報告されているが、優れた抗レトロウイルス作用を有し、耐性の発現に抵抗し得る新規な、しかも毒性や副作用が少なくて長期の服用に付することのできる抗ウイルス剤の開発が強く望まれているのが現状である。

【0005】

サイトカインの中で白血球に走化性を示すものをケモカインといい、分泌タンパクであり、N末のシステイン(Cys)の配列により、CXC-ケモカイン、CC-ケモカイン、C-ケモカイン、CX3C-ケモカインに分類され、その数は約30程度といわれる。これらのケモカイン受容体には幾つかのサブタイプが存在するが、その中のCXC-ケモカインSDF-1 α をリガンドとするCXCR4は、T細胞指向性HIVの宿主細胞への感染時にコレセプターとして利用されることが知られている(例えば、非特許文献5及び非特許文献6参照)。HIVは、エンベロープタンパク質gp120の宿主細胞表面上のCXCR4への結合を介して侵入する。即ち、CXCR4に対して拮抗作用を有する薬剤は、侵入阻害という新規機序に基づく抗HIV薬剤として期待され、低分子薬剤として3化合物、AMD3100(例えば、非特許文献7参照)、T22(例えば、非特許文献8参照)、ALX40-4C(例えば、非特許文献9参照)が報告されている。

【0006】

一方、CXCR4は、HIV感染以外にも種々疾患との関連が明らかになっている。例えば、リウマチ疾患(例えば、特許文献1参照)や癌転移(例えば、非特許文献10参照)等が報告されている。

【0007】

これらの疾患に対する治療剤として、CXCR4拮抗作用を有する新規な、しかも毒性や副作用が少なくて長期の服用に付することのできる、低分子薬剤の開発が強く望まれている。

【特許文献1】国際公開第00/06086号パンフレット

【非特許文献1】最新医学、第53巻、第9号、2031頁(1998)

【非特許文献2】日経サイエンス、10月号、29頁(1998)

【非特許文献 3】モレキュラーメディシン、第36巻、第9号、1012頁(1999)

【非特許文献 4】日経サイエンス、10月号、42頁(1998)

【非特許文献 5】サイエンス(Science)、272、872(1996)

【非特許文献 6】ネイチャー(Nature)、382、829 (1996)

【非特許文献 7】ジャーナルオブエクスペリメンタルメディシン (J. Exp. Med)、186、1383(1997)

【非特許文献 8】ジャーナルオブエクスペリメンタルメディシン (J. Exp. Med)、186、1389 (1997)

【非特許文献 9】ジャーナルオブエクスペリメンタルメディシン (J. Exp. Med)、186、1395(1997)

【非特許文献 10】ネイチャー(Nature)、410、50(2001)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、優れた抗レトロウイルス作用を有し、またSDF-1 α に対する優れたCXC R4拮抗作用を有し、かつ安全性の高い、新規化学構造を有する薬剤及びそのプロドラッグを提供するところにある。

【0009】

本発明者らは、既に、優れた抗レトロウイルス作用を有し、またSDF-1 α に対する優れたCXCR4拮抗剤として有用な新規化学構造を有する化合物を開発すべく研究を重ねた結果、HIV-1により接種された細胞における保護特性を示し、そしてそれ故、AIDS及びAIDS-関連合併症、等の治療のための潜在能力をもつものとして示される、また、強力なCXCR4拮抗活性を示し、そしてそれ故、リウマチ症及び癌転移、等の治療のための潜在能力をもつものとして示される、一群のアミン化合物を発見して、出願した(PCT/JPO3/11381)が、その後さらに有用な化合物を見出した。本発明は、HIVを主とする抗ウイルス活性をもち、また、CXCR4拮抗活性をもつ、以下に定義する一般式(1)の化合物の提供を目的とし、更に、一般式(1)の化合物からなるウイルス感染患者の治療のため、及び、リウマチ、癌、等患者の治療のための薬剤を提供する。

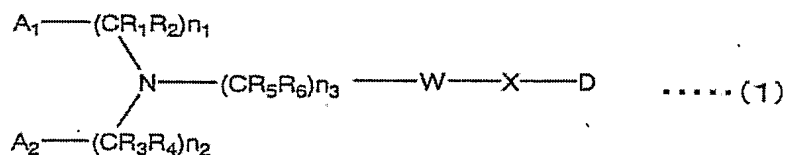
【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は下記一般式(1)で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそれらのプロドラッグに関する。

【0011】

【化15】



【0012】

式(1)中

n_1 、 n_2 、 n_3 は0~3の整数を示す。

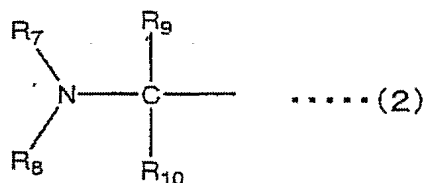
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数1~15のアルキル基、置換していてもよい炭素数2~15のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2~15のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数3~15の環状アルキル基を示す。

A_1 及び A_2 はそれぞれ水素原子、独立に置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、置換していてもよい一部が飽和している多環式の複素芳香族環、置換していてもよい単環若しくは多環式の芳香族環、置換していてもよい一部が飽和している多環式の芳

香族環、置換していてもよい複素環、又は下記式(2)で表される基を示す。

【0013】

【化16】



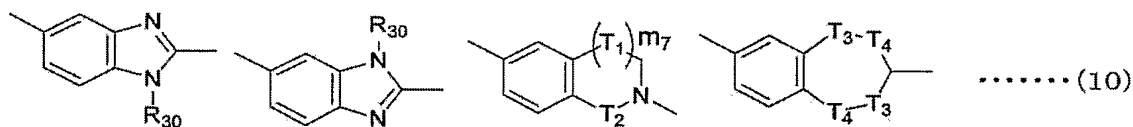
【0014】

式(2)中

R₇、R₈、R₉、R₁₀はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキル基を示す。

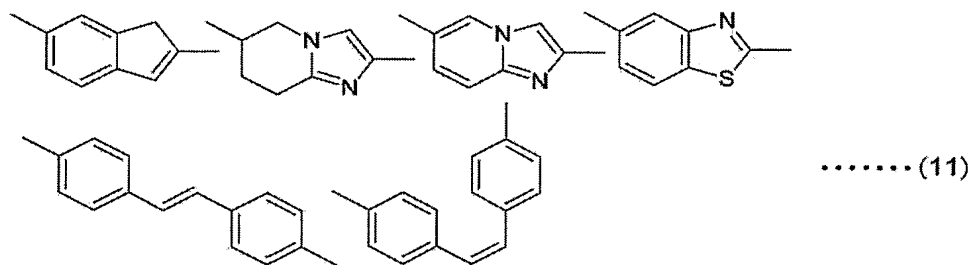
Wは置換していてもよいベンゼン環、若しくは下記式(10)または式(11)で表されるいずれかの基を示す。

【化17】



【0015】

【化18】



【0016】

式(10)中

R₃₀は水素原子、置換していてもよい炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキル基、メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、フェニル基、アシル基、カルボキシ基、シアノ基を示す。

m₇は0～2の整数を示す。

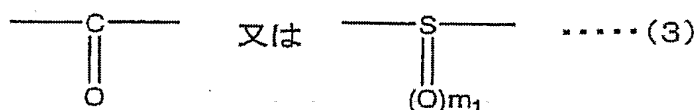
T₁とT₂はCH₂またはCOを示す。

T₃とT₄は、T₃=NHとT₄=CO、またはT₃=COとT₄=NHを示す。

Xは置換してもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、置換してもよい単環若しくは多環式の芳香族環、O、CH₂、NR₁₁、又は下記式(3)、式(12)で表される基を示す。

R₁₁は水素原子、置換していてもよい炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキル基を示す。

【化19】

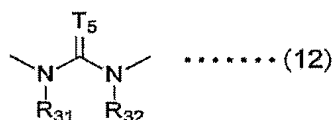


式(3)中

 m_1 は 1 又は 2 の整数を示す。

【0017】

【化20】

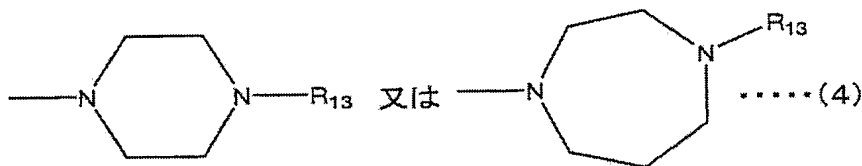


式(12)中

 T_5 は酸素原子または硫黄原子を示す。 R_{31} と R_{32} は水素原子、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を示し、 R_{31} と R_{32} は互いに結合して環を形成してもよい。

【0018】

【化21】



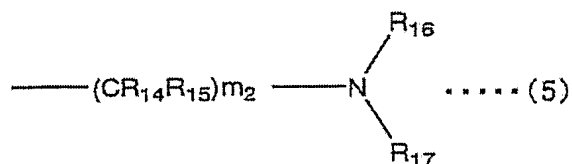
Dは上記式(4)又は下記式(6)で表される基を示す。

式(4)中

 R_{13} は水素原子、置換していてもよい炭素数 1 ~ 15 のアルキル基、置換していてもよい炭素数 2 ~ 15 のアルケニル基、置換していてもよい炭素数 2 ~ 15 のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数 3 ~ 15 の環状アルキル基、又は下記式(5)で表される基を示す。

【0019】

【化22】



式(5)中

 m_2 は 2 ~ 4 の整数を示す。 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数 1 ~ 15 のアルキル基、置換していてもよい炭素数 2 ~ 15 のアルケニル基、置換していてもよい炭素数 2 ~ 15 のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数 3 ~ 15 の環状アルキル基を示す。

【0020】

【化 2 3】



式(6)中

Qは前述のXが0の場合には単結合を、XがNR₁₁の場合には単結合、又は前記式(3)で表される基を、Xが置換してもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、置換してもよい単環若しくは多環式の芳香族環、CH₂、又は式(3)、式(12)で表される場合には単結合、S、O、又はNR₁₂、式(13)で表されるいずれかの基を示す。

【0021】

【化 2 4】

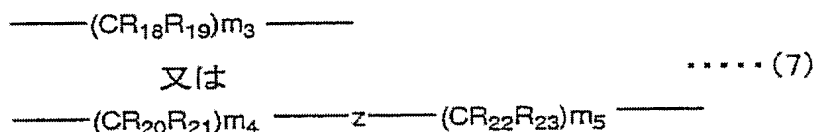


R₁₂は水素原子、置換していてもよい炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキル基、メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、フェニル基、アシル基、カルボキシル基、シアノ基を示す。

Yは下記式(7)で表される基を示す。

【0022】

【化 2 5】



式(7)中

m₃は0～6の整数を示す。

R₁₈、R₁₉はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルキニル基、置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキル基、又は置換していてもよい芳香族環を示し、また、このときR₁₂とR₁₈は環を形成していてもよい。

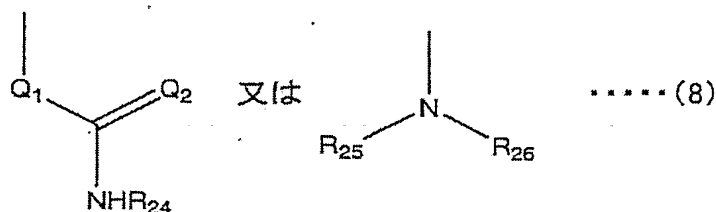
m₄、m₅は0～2の整数を示す。

R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキル基を示す。

zは置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキレン基、置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、置換していてもよい一部が飽和している多環式の複素芳香族環、置換していてもよい単環若しくは多環式の芳香族環、置換していてもよい一部が飽和している多環式の芳香族環、又は置換していてもよい複素環を示す。

【0023】

【化 26】



Bは上記式(8)、式(14)で表されるいずれかの基を示す。

式(8)中

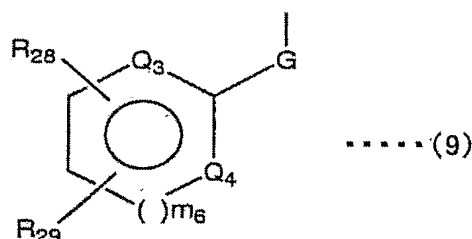
Q_1 はS、O、又はNHを示し、 Q_2 はS、O、 NR_{27} を示す。

R_{24} 、 R_{27} はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルキニル基、置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキル基、又は置換していてもよい芳香族環を示し、また、このとき R_{24} と R_{27} は環を形成していてもよい。

R_{25} 、 R_{26} は前述のXが CH_2 の場合にはそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキル基、二重結合を1～3含み置換していてもよい炭素数2～15のアルケニル基、又は三重結合を1～3含み置換していてもよい炭素数2～15のアルキニル基を表し、また、 R_{25} と R_{26} は環を形成していてもよく、そのとき、場合により複素原子、環状アルキル基、芳香族環、複素芳香族環、複素環を介して結合して環を形成していてもよい。

R_{25} 、 R_{26} は前述のXが CH_2 でない場合にはそれぞれ独立に水素原子、下記式(9)で表される置換基、置換していてもよい炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキル基、二重結合を1～3含み置換していてもよい炭素数2～15のアルケニル基、又は三重結合を1～3含み置換していてもよい炭素数2～15のアルキニル基を表し、また、 R_{25} と R_{26} は環を形成していてもよく、そのとき、場合により複素原子、環状アルキル基、芳香族環、複素芳香族環、複素環を介して結合して環を形成していてもよい。

【化 27】



式(9)中

m_6 は0又は1であり、 $m_6=0$ のとき Q_3 はCH又はNであり、 Q_4 はN、S、又はOであり、 $m_6=1$ のときは Q_3 、 Q_4 はそれぞれ独立にCH又はNを示す。

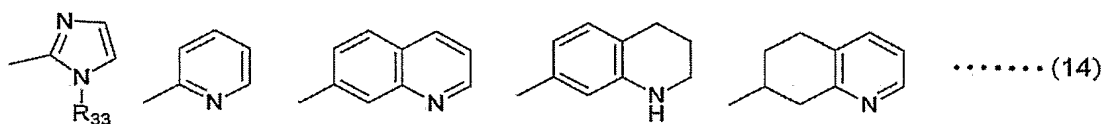
Gは置換していてもよい炭素数1～15のアルキレン基、置換していてもよい炭素数2～15のアルケニレン基を示す。

R_{28} は環上に存在することのある窒素原子以外の任意の位置に置換される炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15のアルキニル基、アルコキシ基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシアルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、アルキルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、飽和複素環、複素芳香族環、を示し、また、 $m_6=1$ であり Q_3 、 Q_4 が同時にCHである場合には水素原子でもよい。

R_{29} は水素原子、又は R_{24} と同様の基を表し、Gと結合し環を形成していてもよい。

【0024】

【化28】



式(14)中 R_{33} は前記 R_{12} と同じ。

また、一般式(1)で示される化合物に存在することがある1個又は2個以上の不斉炭素が、1個の場合には絶対配置R又はSで表される純粋な光学活性体、その任意な割合の混合物、ラセミ体、また、2個以上の場合には光学的に純粋なジアステレオマー、そのラセミ体、或いはそれらの任意比率での組み合わせが存在するがそのいずれであってもよい。

また、本明細書中で使用される語句は以下のように定義され、単独、又は組み合わせて使用される。

アルキル基とは直鎖、分岐鎖、或いは環状のいずれでもよい飽和の炭化水素基であり、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基等が挙げられる。

アルケニル基とは、直鎖、分岐鎖、或いは環状のいずれかに二重結合を有する炭化水素基であり、例えばアリル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、イソブテニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられる。

アルキニル基とは、直鎖、分岐鎖、或いは環状のいずれかに三重結合を有する炭化水素基であり、例えばプロピニル基、1-ブチニル基等が挙げられる。

環状アルキル基とは環状の炭化水素基を表し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等を表す。

芳香族環とは炭化水素からなる芳香族環を意味し、単環である場合にはベンゼン環、多環式である場合には例えばナフタレン環、アントラセン環等が挙げられる。一部が飽和している多環式の芳香族環とは例えばジヒドロナフタレン環、テトラリン環、インダン環等が挙げられる。複素芳香族環とは環中に窒素原子、酸素原子、硫黄原子のいずれかの原子を1または2以上含むことある芳香族環を意味し、単環である場合には例えばピロール環、フラン環、チオフェン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、イミダゾール環、ピラゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、トリアゾール環等が挙げられ、多環式である場合には例えばキノリン環、イソキノリン環、ベンズイミダゾール環、インダゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズオキサゾール環、インドール環、ベンズフラン環、ベンズチオフェン環等が挙げられる。

一部が飽和している多環式の複素芳香族環とは例えばテトラヒドロイソキノリン環、テトラヒドロキノリン環等が挙げられる。また複素環とは環中に窒素原子、酸素原子、硫黄原子のいずれかの原子を1または2以上含むことある飽和環を意味し、例えばピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

アルキレン基とは二つの基を末端に接続する炭化水素基であり、例えばエチレン基、プロピレン基、イソプロピレン基、ブチレン基、イソブチレン基、2,2-ジメチルエチレン基等が挙げられる。

アルケニレン基とはアルキレン中に二重結合を有する基であり、例えばプロペニレン基、2-ブテニレン基、1,3-ブタジエニレン基等が挙げられる。

アルキニレン基とはアルキレン基中に三重結合を有する基であり、例えばプロピニレン基、ブチニレン基等が挙げられる。

アシル基とは、水素原子、アルキル基、単環若しくは多環式の複素芳香族環又は単環若しくは多環式の芳香族環がカルボニル基を介して結合している基であり、それらの基は任意の位置に置換していてもよく、例えば、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。

Bが $R_{25}(R_{26})N-$ で表され、 R_{25} と R_{26} が環を形成していてもよく、 R_{25} と R_{26} が直接結合

してそれらが結合している窒素原子とともに形成している環は、例えばピロリジン環、ペリジン環、ヘキサメチレンイミン環、ヘプタメチレンイミン環等を表し、 R_{25} と R_{26} が複素原子を介して結合してそれらが結合している窒素原子とともに環を形成している場合には、例えばモルホリン環、ピペラジン環等を表し、芳香族環を介して環を形成している場合には、例えばテトラヒドロイソキノリン環、テトラヒドロインドール環等が挙げられる。

また、 R_{25} 又は/及び R_{26} が前記式(8)で表される基であって、その R_{29} とGが環を形成している場合には、 R_{25} 、 R_{26} は例えばテトラリニル基、インダニル基、テトラヒドロキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基等を表す。

各置換基の表現中に含まれる「置換していてもよい」とはヒドロキシル基、チオール基、ホルミル基、カルボキシル基、スルホニル基、アミノ基、アミド基、カルバモイル基、シアノ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、フェニル基、フタリジルオキシカルボニル基、ハロゲン原子等で置換することを表わす。ここでアルコキシ基とは酸素原子を介して置換してもよいアルキル基が結合していることを表し、アシルアミノ基はアルキル基、又はフェニル基がカルボニル基を介してアミノ基に結合していることを表す。また、 A_1 及び A_2 における「置換していてもよい」基とは前述の基以外にアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アミノアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基等も含めて表す。

プロドラッグとは生体に投与された後、化学的あるいは生化学的な代謝を受けて有効な薬剤になる前駆体物質を表わし、一般式(1)で示される化合物に含まれる複素環等の環状中Nや鎖状中Nに適当な生体内で代謝されて脱離する基、例えばアルコキシカルボニル基、ジアルキルアミノスルホン基、等を1個以上結合させた化合物、又は一般式(1)で示される化合物に含まれることのあるアルコール乃至カルボン酸を利用したエステル基、アミド基等を1個以上結合させた化合物を表す。

また、薬理学的に許容される塩としては、例えば、トリフルオロ酢酸塩、塩酸塩、酢酸塩、硫酸塩、硝酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、グルクロン酸、テレフタル酸、リン酸などを挙げることができる。

【0025】

本発明のアミン化合物としては次の化合物を例示することができる。

2-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-アミノ]-エタノール[化合物No. 1]

[4-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 2]

[4-(6-[(ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ)-メチル]-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 3]

[4-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 4]

[4-(5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 5]

4-{[N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル-N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-ベンズアミド[化合物No. 6]

2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン[化

物No. 7]

2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン[化合物No. 8]

N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N-メチル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 9]

N-メチル-N-[4-({[1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-アミノ}-メチル)-ベンジル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 10]

[4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1H-インデン-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 11]

1-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-ウレア[化合物No. 12]

[4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 13]

3-(3-ジプロピルアミノ-プロピル)-8-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2,5-ジオン[化合物No. 14]

4-{[(3,5-ジメチル-ピリジン-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-N-(4-ジプロピルアミノ-メチル-フェニル)-ベンズアミド[化合物No. 15]

4-{[(5-エチル-ピリジン-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-N-(4-ジプロピルアミノ-メチル-フェニル)-ベンズアミド[化合物No. 16]

[4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 17]

[3-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ベンジル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 18]

6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミド[化合物No. 19]

N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-{[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンズアミド[化合物No. 20]

N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-メタンスルホンアミド[化合物No. 21]

N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド[化合物No. 22]

N-エチル-N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 23]

N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N-フェニル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 24]

N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アセトアミド[化合物No. 25]

1-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-1-メチル-ウレア[化合物No. 2]

6]

1-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-1,3-ジメチル-ウレア[化合物No. 27]

N-メチル-N-[4-({(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-アミノ}-メチル)-ベンジル]-N',N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 28]

[4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ベンジル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 29]

6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸(4-ジプロピル)-アミノ-ブチル)-アミド[化合物No. 30]

N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N',N'-ジプロピル-N-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 31]

N-(4-{[(1-メタンスルホニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N-メチル-N',N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 32]

3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオニトリル[化合物No. 33]

3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステル[化合物No. 34]

1-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-チオウレア[化合物No. 35]

{3-[6-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-ピリジン-2-イル]-プロピル}-ジプロピル-アミン[化合物No. 36]

N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アセトアミド[化合物No. 37]

[4-(5-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 38]

{4-(1E)-[2-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-ビニル]-ベンジル}-ジプロピル-アミン[化合物No. 39]

{[4-((1Z)-2-{4-[(ジプロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-ビニル)-フェニル]-メチル}-(イミダゾール-2-イルメチル)-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)-メチル]-アミン[化合物No. 40]

{[4-((1E)-2-{4-[2-(ジプロピルアミノ)-エチル]-フェニル}-ビニル)-フェニル]-メチル}-(イミダゾール-2-イルメチル)-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)-メチル]-アミン[化合物No. 41]

{[4-((1E)-2-{4-[(ジプロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-ビニル)-フェニル]-メチル}-ビス-(イミダゾール-2-イルメチル)-アミン[化合物No. 42]

[4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンジル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 43]

(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミ

- ノ]-メチル}-ベンジル)-メチル-(4-ピペリジン-1-イルブチル)アミン[化合物No. 44]
- 2-(2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンズイミダゾール-1-イル)-エタノール[化合物No. 45]
- [3-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-プロピル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 46]
- [4-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-イソプロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 47]
- [5-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ペンチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 48]
- N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N-メチル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 49]
- N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-メタンスルホンアミド[化合物No. 50]
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸[化合物No. 51]
- (4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-シアナミド[化合物No. 52]
- (4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-ホルムアミド[化合物No. 53]
- [(4-[(1-カルボキシメチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)アミノ]-酢酸[化合物No. 54]
- [4-(1-ベンジル-6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 55]
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸エチルエステル[化合物No. 56]
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸イソプロピルエステル[化合物No. 57]
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸ベンジルエステル[化合物No. 58]
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸ブチルエステル[化合物No. 59]
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル[化合物No. 60]
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸1-エチル-プロポキシカルボニルオキシメチルエステル[化合物No. 61]

- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-エチルエステル[化合物No. 62]
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸メトキシカルボニルオキシメチルエステル[化合物No. 63]
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸エトキシカルボニルオキシメチルエステル[化合物No. 64]
- 2,2-ジメチル-プロピオン酸3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオニルオキシメチルエステル[化合物No. 65]
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イルエステル[化合物No. 66]
- ヘキサノ酸 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオニルオキシメチルエステル[化合物No. 67]
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸3-シクロペンチル-プロピオニルオキシメチルエステル[化合物No. 68]
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸ジエチルカルバモイルオキシメチルエステル[化合物No. 69]
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸t-ブトキシカルボニルメチルエステル[化合物No. 70]
- 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-N-エチル-プロピオンアミド[化合物No. 71]
- 3-[(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-プロピオン酸[化合物No. 72]
- 3-[(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-プロピオン酸エステル[化合物No. 73]
- 3-[(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-プロピオン酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキサール-4-イルメチルエステル[化合物No. 74]
- 3-[(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-プロピオン酸1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-エチルエステル[化合物No. 75]
- 2,2-ジメチル-プロピオン酸3-[(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-プロピオニルオキシメチルエステル[化合物No. 76]
- 3-[(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-プロピオン酸3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イルエステル[化合物No. 77]
- 3-[(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-プロピオン酸ジエチルカルバモイルオキシメチルエステル[化合物No. 78]
- 3-[(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロ

ピルアミノ-ブチル)-アミノ]-N-エチル-プロピオオンアミド[化合物No. 79]

本発明は前記化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする C X C R 4 拮抗剤に関する。

【0026】

本発明における CXCR4 拮抗剤又はその塩はウイルス性疾患、たとえばエイズなどの治療又は予防、或いは癌治療、リウマチなどの治療又はその予防に用いられる。

【0027】

薬理的に許容される塩とは、前述の(1)式で示されるアミン化合物と塩を形成できるものであって薬理的に許容されるものであればいかなるものでもよい。例えば、トリフルオロ酢酸塩、塩酸塩、酢酸塩、硫酸塩、硝酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、グルクロン酸、テレフタル酸、リン酸などを挙げることができる。また、これらの化合物は場合により水和物、又は溶媒和物を形成していてもよい。

【0028】

また、一般式(1)で示される化合物に存在することがある1個又は2個以上の不斉炭素が、1個の場合には絶対配置 R 又は S で表される純粋な光学活性体、その任意な割合の混合物、ラセミ体、また、2個以上の場合には光学的に純粋なジアステレオマー、そのラセミ体、或いはそれらの任意比率での組み合わせが存在するがそのいずれであってもよい。

【0029】

一般式(1)で示される本発明化合物又はその薬理的に許容される塩類を有効成分としてなる医薬製剤としては、通常、それ自体公知の薬理学上許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコールのようなアルコール、グリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、でんぷん等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カリウム、タルク、ラノリン、ワセリン、マクロゴール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、等を混合して、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、座剤、注射剤、点眼剤、液剤、トローチ剤、エアゾール剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態により経口、又は非経口的に投与することができる。投与量は疾患の種類、程度、投与する化合物及び投与経路、患者の年齢、性別、体重により変わりえるが経口投与の場合、通常、成人一人当たり 0.1~5000mg、特に 1~3000mg を投与することが好ましい。プロドラッグの場合、特に 1~5000mg を投与することが好ましい。

【発明の効果】

【0030】

本発明による新規なアミン化合物又はその薬理的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグは、新規な CXCR4 拮抗剤を提供することができる。本発明の新規な CXCR4 拮抗剤は CXCR4 拮抗作用を有し、CXCR4 拮抗作用に基づく、HIV 等のウイルス感染症、リウマチ、又は癌転移等の疾患の治療、或いは予防薬として優れた効果を示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0031】

最初に本発明の化合物の製造例によって、本発明の CXCR4 拮抗剤の製法を具体的に説明する。以下、特に標記のない場合の試薬類は当業者が容易に入手可能な市販品(例えば東京化成社(東京)製、関東化学社(東京)製等)を用いている。

【実施例 1】

【0032】

製造例 1: 2-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-エタノール[化合物No. 1]の合成

実施例1-1: 4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-ベンズアルデヒドの合成

4-(アミノメチル)-安息香酸メチル塩酸塩(アルドリッチ社製)773mgをTHF50mlに溶解し、氷冷下水素化アルミニウムリチウム300mgを徐々に加えた。室温で3時間攪拌した後に氷冷して、濃水酸化ナトリウム水溶液を泡が出なくなるまで徐々に加えた。溶媒にクロロホルムを用いてセライト濾過を行い、濾液を濃縮、乾燥した。これを精製水10mlとTHF10mlに溶解し、氷冷した後にN-カルボエトキシフタルイミド1.26gと炭酸ナトリウム900mgを加えた。室温で4時間攪拌した後にTHFを留去し、クロロホルムを加えて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去して残渣をさらに真空乾燥した。次にこの化合物をクロロホルム20mlに溶解し、二酸化マンガン(化学処理品)5.0gを加えて室温で3時間攪拌した。セライト濾過の後に濾液を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物259mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=266$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

4.92(2H, s), 7.58(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.72-7.76(2H, m), 7.83-7.89(4H, m), 9.98(1H, s).

実施例1-2: N,N-ジプロピルブタン-1,4-ジアミンの合成

N-(4-アミノブチル)カルバミン酸t-ブチルエステル(東京化成社製)500mgをメタノール10mlに溶解し、プロピオンアルデヒド(東京化成社製)0.418ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム404mg及びオルト酢酸トリメチル1.60gを加えて室温で12時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮乾固、乾燥した後にメタノール4.0ml、及び4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液4.0mlを加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後にジオキサンを加えて残渣を洗浄し、標記の化合物の塩酸塩654mgを得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=173$ $[M+H]^+$

実施例1-3: 2-[4-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル-アミノ)-メチル]-ベンジル]-イソインドール-1,3-ジオンの合成

実施例1-1で得られた化合物103mgを無水メタノール10mlに溶解し、実施例1-2で得られた化合物の塩酸塩114mgを加えた。そこへトリエチルアミン0.108mlと無水硫酸マグネシウム3gを加えて室温で1時間攪拌した。セライト濾過で無水硫酸マグネシウムを除き、メタノールを留去して真空ポンプで乾燥した。これを無水メタノール10mlに溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム22.0mgを徐々に加えた。これを室温へ戻し1時間攪拌した。反応終了後メタノールを留去し、水とクロロホルムを加えて有機層を抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し、標記の化合物60.3mgを淡黄色粘性液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=420$ $[M+H]^+$

実施例1-4: [4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-ベンジル]-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例1-3で得られた化合物60.3mgをクロロホルムに溶解し、そこへジ-t-ブチルジカーボネート47.0mgを加えた。室温で30分間攪拌した後に濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物70.0mgを無色粘性液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=522$ $[M+H]^+$

実施例1-5: (4-アミノメチル-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例1-4で得られた化合物70.0mgへ40%メチルアミン/メタノール溶液を3.0ml加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去して、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液とクロ

ロホルムを加えて水層をクロロホルム抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して標記の化合物65.5mgを無色粘性液体として得た。

【0033】

実施例1-6: (4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-カルバミン酸-t-ブチルエステルの合成

実施例1-5で得られた化合物0.78gをメタノール20mlに溶解させ、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド214mgを加え、室温にて17時間攪拌した。溶媒を留去した後、真空乾燥し、メタノール15mlに溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム217.8mgを加え、室温にて45分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を10ml加え、室温にて15分間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物1.01gを黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=472 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.86 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26-1.49 (17H, m), 2.32-2.35 (6H, m), 3.12 (1H, brs), 3.21 (1H, brs), 3.79 (2H, brs), 3.92 (2H, brs), 4.12 (1H, brs), 4.13 (1H, brs), 6.99 (2H, s), 7.20 (2H, brs), 7.25 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$).

実施例1-7: (4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-カルバミン酸-t-ブチルエステルの合成

実施例1-6で得られた化合物231mgを無水メタノール5.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム61.6mg、酢酸2.00ml、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド80.9mgを加えて窒素雰囲気下室温で6日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えしばらく攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)により精製、標記の化合物197mgを無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=566 [M+H]^+$

実施例1-8: N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N', N'-ジプロピルブタン-1, 4-ジアミンの合成
実施例1-7で得られた化合物197mgをメタノール1.0mlに溶解し、10%塩化水素/メタノール溶液3.0mlを加えて室温で終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して標記の化合物の塩酸塩159mgを白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=466 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): $\delta =$

0.87 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.59-1.67 (8H, m), 2.87 (2H, brs), 2.94-2.97 (4H, m), 3.01 (2H, brs), 3.66 (3H, s), 3.69 (2H, s), 4.03 (4H, s), 4.13 (2H, s), 7.34 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.53 (2H, s).

実施例1-9: 2-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-エタノール[化合物No. 1]の合成

実施例1-8で得られた化合物209mgを無水メタノール8.4mlに溶解した。[1, 4]ジオキサン-2, 5-ジオール54.0mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム56.6mgを加えた。酢酸でpH5に調整した。室温で19.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液1.0mlを加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸

処理し、標記の化合物の塩酸塩175.8mgを白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=510 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) : $\delta =$

0.92 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.64-1.68 (6H, m), 1.78-1.82 (2H, m), 3.00-3.08 (10H, m), 3.71 (3H, s), 3.74 (4H, s), 4.09 (2H, s), 4.17 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=13.9\text{Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.48 (4H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.61 (2H, s).

【実施例 2】

【0034】

製造例 2 : [4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No.2]の合成

実施例 2-1 : 4-アミノ-3-{(5-t-ブトキシカルボニルアミノ)-ペンタノイル}-アミノ安息香酸メチルの合成

5-t-ブトキシカルボニルアミノ吉草酸1.45g、WSCl塩酸塩1.74g、及びHOBt 1.25gをDMF 20mlに溶解し、15分間攪拌した。これに3,4-ジアミノ安息香酸メチル(ランカスター社製)1.00gを加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物1.46gを得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=365 [M+H]^+$

実施例 2-2 : 2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

実施例 2-1で得られた化合物1.46gをメタノール7.3mlに溶解し、これに4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液7.3mlを加え、40℃で1晩攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣を真空乾燥した。これをメタノール15mlに溶解し、トリエチルアミン0.597ml、オルトギ酸トリメチル1.0ml、及びプロピオンアルデヒド0.309mlを加えて室温で30分間攪拌した。これにシアノ水素化ホウ素ナトリウム272mgを加えて室温で30分間攪拌し、さらにプロピオンアルデヒド0.310ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム270mgを加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物315mgを褐色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=332 [M+H]^+$

実施例 2-3 : {4-[6-クロロメチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-ブチル}-ジプロピル-アミンの合成

水素化アルミニウムリチウム108mgをTHF 60mlに懸濁し、これに実施例 2-2で得られた化合物315mgのTHF溶液60mlを滴下し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、硫酸ナトリウム10水和物を発泡しなくなるまで加え、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を白色沈殿物が生じるまで少しずつ加えた。濾過後減圧下で溶媒を留去して残渣を真空乾燥後、これをジクロロメタン10mlに溶解し、トリエチルアミン263 μ l、塩化-p-トルエンスルホン364mgを加えて室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、水で洗浄し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記の化合物113mgを褐色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=476 [M+H]^+$

実施例2-4: [4-(6-アミノメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピルアミンの合成

実施例2-3で得られた化合物113mgをDMF 2.0mlに溶解し、フタルイミドカリウム69.0mgを加えて室温で2日間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、水で洗浄した。クロロホルムで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去して残渣を真空乾燥後、これを40%メチルアミン/メタノール溶液1.5mlに溶解し、室温で1晩攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、水、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。クロロホルムで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記の化合物39.8mgを褐色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=303[M+H]^+$

実施例2-5: [4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピルアミン[化合物No.2]の合成

実施例2-4で得られた化合物39.8mgをメタノール1.0mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド13.3mg、及びオルトギ酸トリメチル0.030mlを加えて室温で30分間攪拌した。これに水素化ホウ素ナトリウム10.5mgを少量ずつ加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、水で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去した。

これをメタノール1.0mlに溶解し、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド63.2mg、酢酸0.023ml、オルトギ酸トリメチル0.030ml、及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム23.2mgを加えて室温で30分間攪拌した。これに酢酸0.045ml加え室温で4時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩27.6mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=477[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6): $\delta =$

0.89(3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.63-1.69(4H, m), 1.70-1.81(2H, m), 1.94-2.01(2H, m), 2.84-3.00(4H, m), 3.03-3.09(2H, m), 3.19-3.23(2H, m), 3.72(3H, s), 3.90(2H, s), 4.13(2H, s), 4.21(2H, s), 4.41(2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.49(1H, s), 7.53(1H, s), 7.59(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.64-7.66(3H, m), 7.81(1H, s), 10.50(1H, s).

【実施例3】

【0035】

製造例3: [4-(6-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピルアミン[化合物No.3]の合成

実施例3-1: 4-アミノ-3-プロピルアミノ-安息香酸メチルの合成

3,4-ジアミノ安息香酸メチル2.01gをDMF40mlに溶解し、これに炭酸カリウム2.00g、ヨウ化メチル1.4mlを加えて室温で22時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧下で溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物1.06gを得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=209[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ =

1.05(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.71(2H, sext., $J=7.3\text{Hz}$), 3.12(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.86(3H, s), 6.69(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35(1H, s), 7.45(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

実施例3-2: 4-(5-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタノイルアミノ)-3-プロピルアミノ-安息香酸メチルの合成

5-*t*-ブトキシカルボニルアミノ吉草酸574mg、WSCl塩酸塩690mg、HOBt487mgをクロロホルム10mlに溶解し、室温で30分間攪拌した。ここに実施例3-1で得られた化合物503mgを加えて室温で1晩攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物540mgを無色粘稠物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=408[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ =

0.97(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.37(9H, s), 1.37-1.46(2H, m), 1.51-1.66(4H, m), 2.37(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.93(2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.04(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.81(3H, s), 5.14(1H, br), 6.83(1H, br), 7.16(1H, s), 7.20(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.45(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.24(1H, s).

実施例3-3: 2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-プロピル-3H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

実施例3-2で得られた化合物540mgをメタノール10mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液5.0mlを加えて、室温で1.5時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒留去して残渣をメタノールに溶解し、陰イオン交換樹脂(アンバーライトIRA-410)を加えて中和した。溶媒を留去した。

これをメタノール12mlに溶解し、これに酢酸0.425ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム135mgを加えて0℃に冷却した。ここにプロピオンアルデヒド0.114mlを加えて室温で1時間攪拌した。再び0℃に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム132mg、プロピオンアルデヒド0.115mlを加えて室温で1晩攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記の化合物361mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=374[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ =

0.88(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.00(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.49(4H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 1.74-1.82(4H, m), 1.87(2H, sext., $J=7.6\text{Hz}$), 1.91-2.09(4H, m), 2.93-3.01(4H, m), 3.00(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.09(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.96(3H, s), 4.15(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.08(1H, s).

実施例3-4: [2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-プロピル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル]-メタノールの合成

水素化アルミニウムリチウム138mgをTHF 7.0mlに懸濁し、0℃に冷却した後、実施例3-3で得られた化合物361mgのTHF溶液7.0mlを滴下し、0℃で1時間攪拌した。反応終了後、硫酸ナトリウム10水和物を発泡しなくなるまで加えた。これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を白色固体が析出するまで加えた。固体を濾別し、濾液を減圧下で溶媒留去して残渣を真空乾燥することにより標記の化合物302mgを淡黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=346[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ =

0.82(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.89(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.37(4H, sext., $J=7.3\text{Hz}$), 1.50(2H, quint., $J=7.$

3Hz), 1.70-1.81(4H, m), 2.29(4H, t, J=7.3Hz), 2.39(2H, t, J=7.1Hz), 2.84(2H, t, J=7.6Hz), 4.11(2H, t, J=7.3Hz), 4.59(2H, d, J=5.2Hz), 5.16(1H, t, J=5.5Hz), 7.09(1H, d, J=8.2Hz), 7.42(1H, s), 7.45(1H, d, J=8.2Hz).

実施例3-5: 2-[2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-プロピル-3H-ベンズイミダゾール-5-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオンの合成

実施例3-4で得られた化合物302mgをトルエン6.0mlに溶解し、トリフェニルホスフィン275mg、フタルイミド193mgを加えて0℃に冷却した。これに40%アゾジカルボン酸ジエチル/トルエン溶液452mgを滴下し、その後室温で1晩攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒留去して、残渣をクロロホルムに溶解し、水で洗浄、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記の化合物174mgを淡黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=475[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ =

0.79-0.83(6H, m), 0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.31-1.40(4H, m), 1.46-1.51(2H, m), 1.63-1.80(4H, m), 2.29(4H, br), 2.39(2H, br), 2.83(2H, t, J=7.6Hz), 4.12(2H, t, J=7.3Hz), 4.87(2H, s), 7.08(1H, d, J=8.3Hz), 7.46-7.48(2H, m), 7.83-7.89(2H, m), 7.90-7.93(2H, m).

実施例3-6: [4-(6-アミノメチル-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミンの合成

実施例3-5で得られた化合物173mgを40%メチルアミン/メタノール溶液1.8mlに溶解し、室温で17時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物130mgを淡黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=345[M+H]⁺

実施例3-7: [4-(6-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No.3]の合成

実施例3-6により得られた化合物130mgをメタノール3.0mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル0.130ml及び2-イミダゾールカルボキシアルデヒド37.3mgを加えて1時間攪拌後、0℃に冷却した。これに水素化ホウ素ナトリウム21.5mgを加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、塩酸で処理することにより標記の化合物の塩酸塩16.4mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=505[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ =

0.91(6H, t, J=7.3Hz), 0.99(3H, t, J=7.3Hz), 1.66-1.71(4H, m), 1.78-1.82(4H, m), 1.83-1.96(2H, m), 2.97-3.00(4H, m), 3.08-3.16(2H, m), 3.25(2H, t, J=7.2Hz), 3.87(2H, s), 4.16(4H, s), 4.54(2H, t, J=7.7Hz), 7.52-7.55(1H, m), 7.61(3H, s), 7.64-7.70(1H, m), 8.43(1H, s), 10.31(1H, br).

【実施例4】

【0036】

製造例4: [4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No.4]の合成

実施例4-1: [4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-プロピル-1H-

ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミンの合成

実施例3-6により得られた化合物130mgをメタノール3.0mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル0.130ml及び2-イミダゾールカルボキシアルデヒド37.3mgを加えて1時間攪拌後、0℃に冷却した。これに水素化ホウ素ナトリウム21.5mgを加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記の化合物64.0mgを淡黄色油状物として得た。

【0037】

実施例4-2: [4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 4]の合成

実施例4-1により得られた化合物64.0mgをメタノール1.3mlに溶解し、酢酸0.065ml、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド16.6mgを加え、0℃に冷却した。これにシアノ水素化ホウ素ナトリウム14.2mgを加えて室温で2日間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、塩酸で処理することにより標記の化合物の塩酸塩30.0mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=519$ [M+H]⁺¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ =

0.91(6H, t, J=7.3Hz), 0.99(3H, t, J=7.3Hz), 1.66-1.74(4H, m), 1.78-1.84(4H, m), 1.93(2H, t, J=7.3Hz), 2.94-3.00(4H, m), 3.13(2H, br), 3.26(2H, t, J=7.3Hz), 3.73(3H, s), 3.90(2H, s), 4.13(2H, s), 4.21(2H, s), 4.53(2H, t, J=7.6Hz), 7.53-7.55(3H, m), 7.63(2H, s), 7.70(1H, d, J=8.2Hz), 8.41(1H, s), 10.48(1H, br).

【実施例5】

【0038】

製造例5: [4-(5-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 5]の合成

実施例5-1: 3-ニトロ-4-プロピルアミノ-ベンゾニトリルの合成

3-ニトロ-4-アミノベンゾニトリル1.12gをDMF20mlに溶解し、60%水素化ナトリウム411mgを加え、室温で30分間攪拌した。これに1-ヨードプロパン805 μ lを加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去し、標記化合物の粗体1.58gを黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=206$ [M+H]⁺

実施例5-2: 3-アミノ-4-プロピルアミノ-ベンゾニトリルの合成

実施例5-1で得られた化合物1.58g、塩化第一スズ2水和物7.81gをエタノール170mlに溶解し、60℃に加熱した。これに水素化ホウ素ナトリウム144mgを少しずつ加え、60℃で2時間攪拌した。反応終了後、水を加え、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で中和し、エタノールを減圧下で留去した。酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物1.18gを淡黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=176$ [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ =

1.04(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.70(2H, sext., $J=7.3\text{Hz}$), 3.13(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.58(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.94(1H, s), 7.17(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

実施例5-3: [4-(5-シアノ-2-プロピルアミノ-フェニルカルバモイル)-ブチル]-カルバミン酸t-ブチルの合成

5-t-ブトキシカルボニルアミノ吉草酸1.57g、WSCl塩酸塩1.98g、HOBt1.39gをクロロホルム31mlに溶解し、室温で30分間攪拌した。これを実施例5-2で得られた化合物1.18gのクロロホルム溶液10mlに滴下し、室温で12時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により高極性物のみを除くことにより、標記の化合物を含む混合物2.52gを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=375[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例5-4: 2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボニトリルの合成

実施例5-3により得られた化合物2.52gをメタノール20mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液12mlを加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去した。

これをメタノール40mlに溶解し、酢酸0.250ml、プロピオンアルデヒド1.21mlを加えて0℃に冷却した。ここにシアノ水素化ホウ素ナトリウム1.39gを加え、室温で13時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物1.41gを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=341[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例5-5: [4-(5-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No.5]の合成

水素化アルミニウムリチウム588mgをTHF 30mlに懸濁し、0℃に冷却した後、実施例5-4で得られた化合物1.40gのTHF溶液30mlを滴下し、0℃で1時間攪拌した。反応終了後、硫酸ナトリウム10水和物を発泡しなくなるまで加えた。これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を白色固体が析出するまで加えた。固体を濾別し、濾液を減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製した。

これをメタノール12mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル0.78ml、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド228mgを加えて1時間攪拌後、0℃に冷却した。これに水素化ホウ素ナトリウム188mgを加え室温で1時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣を1mol/l塩酸に溶解し、クロロホルムで水層を洗浄した。ここに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製した。

これをメタノール6.0mlに溶解し、酢酸0.20ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム50.0mgを加えた。ここに1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド59.8mgを少しずつ加え、室温で6時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解

し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製した。これを塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩242mgを白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=519 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : $\delta =$

0.89-0.95 (9H, m), 1.67-1.94 (10H, m), 2.96-3.00 (4H, m), 3.12-3.13 (2H, m), 3.26 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.13 (2H, s), 4.21 (2H, s), 4.41 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.64 (2H, s), 7.72 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 10.61 (1H, s)

【実施例 6】

【0039】

製造例6: 4-[N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル-N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-ベンズアミド [化合物No. 6] の合成

実施例6-1: 4-[t-ブトキシカルボニル-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-安息香酸の合成

市販のプロモメチル安息香酸メチルエステル(アルドリッチ社製)10.0gをDMF 100mlに溶解し、フタルイミドカリウム(東京化成社製)9.70gを加えて室温で1.5時間撹拌した。反応終了後、濃縮し、水を加えてクロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去して白色固体12.9gを得た。このうちの7.56gをメタノール100mlに溶解し、ヒドラジン1水和物(ナカライテスク社製)6.25mlを加えて60℃で1.5時間撹拌した。反応終了後、析出した固体を濾別し、溶媒を留去した。ここに水を加えてクロロホルムで抽出し、0.3mol/l水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。ここにメタノール120ml及び2-イミダゾールカルボキシアルデヒド(アルドリッチ社製)2.35gを加えて室温で2日間撹拌した。反応終了後析出している固体を濾取した。液層は濃縮乾固した後に無水メタノール30mlを加えて洗浄し、固体を濾別した。この固体と先に濾取した固体を併せてメタノール86mlに懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム1.42gを氷冷下で加えた。これを室温で1時間撹拌し、溶媒を留去した。水を加えた後にクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に減圧濃縮、乾燥を行い無色油状物4.32gを得た。このうち4.28gをDMF65mlに溶解し、ジ-t-ブチルジカルボネート8.90mlを加えて室温で1時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、THF43ml、メタノール43ml及び1mol/l水酸化ナトリウム水溶液43mlを加えて室温で14時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、水5.0mlを加えて注意深く1mol/l塩酸を加えて酸析物を濾取、乾燥することにより標記の化合物4.87gを白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=332 [M+H]^+$

実施例6-2: [4-(4-ジプロピルアミノ-ブチルカルバモイル)-ベンジル]-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例1-2で得られた化合物203mgをDMF 5.0ml、クロロホルム5.0mlに溶解し、トリエチルアミン0.374ml、WSCl塩酸塩382mg、HOBt200mg及び実施例6-1で得られた化合物463mgを加えて室温で23時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加えて水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)で精製し、標記の化合物168mgを無色泡状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=486 [M+H]^+$

実施例6-3: 4-[N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル-N-(4-ジプロピルア

ミノ-ブチル)-ベンズアミド[化合物No. 6]の合成

実施例6-2で得られた化合物117mgをメタノール1.2mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液1.2mlを加えて室温で5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、水に溶解し、固相抽出カラム(セップパック、tC18、ウォーターズ社製)で精製し、標記の化合物の塩酸塩118mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=386[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6): $\delta =$

0.89(6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.54-1.62(2H, m), 1.61-1.83(6H, m), 2.93-3.01(4H, m), 3.00-3.01(2H, m), 3.30(2H, dd, $J=6.1, 12.3$ Hz), 4.37(2H, s), 4.52(2H, s), 7.62-7.64(4H, m), 7.92(2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.71(1H, d, $J=4.4$ Hz).

【実施例 7】

【0040】

製造例7: 2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-5-[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル]-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン[化合物No. 7]の合成

実施例7-1: 4-メチルフタル酸 ジメチルエステルの合成

4-メチルフタル酸3.00gをメタノール60mlに溶解し、WSCI塩酸塩9.62g、4-ジメチルアミノピリジン3.07gを加え室温で3.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え反応を停止させた後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、1mol/l塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物2.54gを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=209[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$): $\delta =$

2.42(3H, s), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 7.33(1H, dd, $J=1.7, 8.6$ Hz), 7.47(1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.68(1H, d, $J=7.8$ Hz).

実施例7-2: 4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-フタル酸 ジメチルエステルの合成

実施例7-1で得られた化合物202mgを四塩化炭素7.1mlに溶解し、N-ブロモコハク酸イミド205mg、2,2'-アズビスイソブチロニトリル15.8mgを加え20時間加熱還流した。四塩化炭素7.0ml、N-ブロモコハク酸イミド51.3mgを追加して、さらに4時間加熱還流を行った。放冷後水を加え反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を留去した残渣をDMF5.8mlに溶解し、フタルイミドカリウム359mgを加え、室温にて16時間攪拌した。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物226mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=354[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$): $\delta =$

3.88(3H, s), 3.90(3H, s), 4.89(2H, s), 7.60(1H, dd, $J=1.8, 8.1$ Hz), 7.71(1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.74(2H, dd, $J=2.9, 5.5$ Hz), 7.75(1H, m), 7.87(2H, dd, $J=2.9, 5.5$ Hz).

実施例7-3: 4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-フタル酸 ジメチルエステルの合成
実施例7-2で得られた化合物909mgをメタノール22mlに懸濁させ、ヒドラジン1水和物0.13mlを滴下して4時間加熱還流した。反応終了後、減圧下溶媒を留去してからクロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒を留去した残渣をDMF15mlに溶解させトリエチルアミン0.54ml、ジ-*t*-ブチルジカーボネート851mgを加え、室温にて15時間攪拌した。溶媒を留去した後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し

、標記の化合物779mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=324 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

1.47(9H, s), 3.90(3H, s), 3.91(3H, s), 4.38(2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 4.94(1H, br), 7.46(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

実施例7-4: 4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-フタル酸の合成

実施例7-3で得られた化合物76.4mgをメタノール4.5mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液2.3mlを滴下し、室温にて2時間攪拌した。1mol/l塩酸2.3mlを加え中和し、溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物65.3mgを淡黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=296 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) : $\delta =$

1.45(9H, s), 4.30(2H, s), 7.45(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.80(1H, s), 7.88(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

実施例7-5: [2-(4-ジ-*n*-プロピルアミノ-ブチル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-5-イルメチル]-カルバミン酸*t*-ブチルエステルの合成

実施例7-4で得られた化合物123mgをキシレン5.0mlに溶解し、実施例1-2で得られた化合物83.4mgのキシレン5.0ml溶液を滴下し、63時間加熱還流した。水を加え反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物88.4mgを黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=432 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

0.85(6H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.40-1.50(6H, m), 1.47(9H, m), 1.64-1.70(2H, m), 2.34(4H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.42(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.69(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.45(2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 5.04(1H, br), 7.62(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$).

実施例7-6: N-[2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-5-イルメチル]-アセトアミドおよびN-[2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-5-イルメチル]-アセトアミドの合成

実施例7-5で得られた化合物86.5mgを酢酸2.0mlに溶解させ、60℃に加熱した。この溶液に亜鉛粉末130mgを数回に分けて加え、10時間加熱還流した。室温まで放冷した後、セライト濾過してから濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和して、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を留去して、標記の化合物の混合物66.1mgを黄色油状物として得た。

1-オキソ体

MS(FAB, Pos.) : $m/z=360 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

0.85(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.39-1.48(6H, m), 1.65-1.68(2H, m), 2.07(3H, s), 2.32(4H, m), 2.43(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.61(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.34(2H, s), 4.52(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 6.14(1H, br), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.38(1H, s), 7.74(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

3-オキソ体

MS(FAB, Pos.) : $m/z=360 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

0.85(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.39-1.48(6H, m), 1.65-1.68(2H, m), 2.05(3H, s), 2.32(4H, m), 2.43(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.62(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.35(2H, s), 4.51(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 6.14(1H, br), 7.40(1H, s), 7.47(1H, dd, $J=1.6, 7.7\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$).

実施例7-7: 2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オンの合成

実施例7-6で得られた化合物66.1mgに1mol/l塩酸を加え、18時間加熱還流した。濃縮した残渣をメタノールに溶解させ、陰イオン交換樹脂(アンバーライトIRA-410)を加えpHを8に調整した。樹脂を濾別し、濾液の溶媒を留去した残渣をメタノール2.0mlに溶解させオルトギ酸トリメチル0.070ml、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド28.8mgを加え室温にて20時間攪拌した。この溶液を0℃に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム22.7mgを加え、室温に昇温した後3時間攪拌した。水を加え、反応を停止させクロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記の化合物13.4mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=398 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.85(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.39-1.52(6H, m), 1.64-1.70(2H, m), 2.34-2.36(4H, m), 2.44(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.62(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.89(2H, s), 3.94(2H, s), 4.34(2H, s), 7.00(2H, s), 7.39(1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.40(1H, s), 7.76(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

実施例7-8: 2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン[化合物No.7]の合成

実施例7-7で得られた化合物20.3mgをメタノール2.0mlに溶解させ、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド 6.8mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム6.4mgを加え、酢酸によりpHを4に調製して、室温にて6時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止させ、クロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩24.0mgを淡黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=492 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.85(6H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.39-1.52(6H, m), 1.65(2H, m), 2.33-2.36(4H, m), 2.44(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.51(2H, s), 3.59(3H, s), 3.60(2H, s), 3.63(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.77(2H, s), 4.37(2H, s), 6.90(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.09(1H, br), 7.12(1H, br), 7.48(1H, s), 7.57(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

【実施例8】

【0041】

製造例8: 2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン[化合物No.8]の合成

実施例8-1: 2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オンの合成

実施例7-6で得られた化合物66.1mgに1mol/l塩酸を加え、18時間加熱還流した。濃縮した残渣をメタノールに溶解させ、陰イオン交換樹脂(アンバーライトIRA-410)を加えpHを8に調整した。樹脂を濾別し、濾液の溶媒を留去した残渣をメタノール2.0mlに溶解させオルトギ酸トリメチル0.070ml、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド28.8mgを加え室温にて20時間攪拌した。この溶液を0℃に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム22.7mgを加え、室温に昇温した後3時間攪拌した。水を加え、反応を停止させクロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記の化合物22.9mgを無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=398 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

0.85 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.39-1.52 (6H, m), 1.65-1.71 (2H, m), 2.33-2.36 (4H, m), 2.44 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.64 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.89 (2H, s), 3.93 (2H, s), 4.37 (2H, s), 7.00 (2H, s), 7.39 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.86 (1H, s).

実施例8-2: 2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン [化合物No. 8] の合成

実施例8-1で得られた化合物15.1mgをメタノール1.5mlに溶解させ、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド5.0mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム4.8mgを加え、酢酸によりpHを4に調整して、室温にて2.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止させ、クロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩16.5mgを淡黄色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=492 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

0.85 (6H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.39-1.52 (6H, m), 1.65-1.71 (2H, m), 2.33-2.36 (4H, m), 2.44 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.54 (2H, s), 3.57 (2H, s), 3.59-3.63 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.76 (2H, s), 4.37 (2H, s), 6.88 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J=0.6, 7.7\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=1.6, 7.7\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$).

【実施例9】

【0042】

製造例9: N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-N-メチル-N',N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン [化合物No. 9] の合成

実施例9-1: 4-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-メチル-アミノ]-メチル}-ベンゾニトリルの合成

実施例1-2で得られた化合物185mgを無水メタノール3.7mlに溶解して4-ホルミルベンゾニトリル154mgを加えた。オルトギ酸トリメチル0.351mlを加えて室温で攪拌した。反応後、溶媒を留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。

これを無水メタノール9.2mlに溶解させ36%ホルムアルデヒド水溶液0.134mlを加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム201mgを加えた。酢酸でpH=5に調整して室温で24時間攪拌した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物296mgを無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=302 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

0.87 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.40-1.51 (8H, m), 2.17 (3H, s), 2.33-2.40 (8H, m), 3.51 (2H, s), 7.44 (2H, dd, $J=0.5, 6.6\text{Hz}$), 7.60 (2H, dd, $J=2.0, 6.6\text{Hz}$).

実施例9-2: N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-N-メチル-N',N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン [化合物No. 9] の合成

実施例9-1で得られた化合物13.2gをエタノール530mlに溶解し、そこへ1mol/l水酸化ナトリウム水溶液133ml、ラネーニッケル1.3gを加えた。水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。反応後、セライト濾過した。溶媒を留去した。クロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

これを無水メタノール580mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド5.07g、オルトギ酸トリメチル14.4mlを加えた。室温で3時間攪拌した。氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム3.32gを加えた。室温で2時間攪拌した。水を加えて溶媒を留去した。クロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩として13.0gを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=386[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta =$

0.90(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.63-1.81(8H, m), 2.63(3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 2.94-3.06(8H, m), 4.36(2H, s), 4.53(2H, s), 7.67-7.71(6H, m), 10.39(1H, brs), 11.13(1H, brs).

【実施例 10】

【0043】

製造例10: N-メチル-N-[4-({ [1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-アミノ } -メチル)-ベンジル-N', N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン[化合物No.10]の合成

実施例10-1: 2-ヒドロキシメチル-1-メチルイミダゾールの合成

1-メチルイミダゾール42.1gとパラホルムアルデヒド5.00gを120℃で3時間加熱攪拌した。パラホルムアルデヒド13.0gを追加し、120℃で8時間攪拌した。更に120℃で3時間攪拌した。酢酸イソブチル40mlを加え、135℃で3時間還流させた。酢酸イソブチル40mlを加え、攪拌放冷した。室温まで冷却し、濾過、酢酸エチル洗浄し乾燥させ、標記の化合物36.2gを白色固体として得た。

【0044】

実施例10-2: 2-クロロメチル-1-メチルイミダゾール塩酸塩の合成

実施例10-1で得られた化合物56.1gを氷冷下少量ずつ、塩化チオニル119ml中に加えた。滴下後、65℃で15分還流させた。過剰の塩化チオニルを減圧留去し、更にトルエンで共沸留去し、標記の化合物の塩酸塩82.4gを黄色固体として得た。

【0045】

実施例10-3: N-メチル-N-[4-({ [1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]アミノ } -メチル)-ベンジル-N', N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン[化合物No.10]の合成

実施例9-2で得られた化合物39.1mgをDMF 0.80mlに溶解し、窒素雰囲気下、氷冷下攪拌しながら60%水素化ナトリウム12.2mgを加えた。これを室温に戻し30分間攪拌したのちに実施例10-2で得られた化合物16.9mgを加えて室温にて3時間攪拌した。氷冷下にて水18 μ lを加え反応を停止した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水を加え、水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩44.0mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=480[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta =$

0.86(6H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.40-1.52(8H, m), 2.15(3H, s), 2.34(4H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 2.37(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.39(2H, t, $J=16.5\text{Hz}$), 3.45(2H, s), 3.47(3H, s), 3.81(2H, s), 3.94(2H, s), 6.75(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.26(2H, s), 7.27(2H, s).

【実施例 11】

【0046】

製造例11: [4-(6-{ [(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イ

ルメチル)-アミノ]-メチル}-1H-インデン-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 11]の合成

実施例11-1: 4-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-ブタン-1-オール

の合成
1,4-ブタンジオール4.0gをDMF120mlに溶解させ、イミダゾール3.02g、*t*-ブチルジフェニルクロロシラン12.2gを加え、室温にて15時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物6.56gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ =

1.05(9H, s), 1.63-1.71(4H, m), 2.05(1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.66(2H, dt, $J=5.1, 5.9\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.37-7.45(6H, m), 7.67(4H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

実施例11-2: 4-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチルアルデヒド

の合成
実施例11-1で得られた化合物6.56gをジクロロメタン262mlに溶解させ、モレキュラーシーブス4A32.8g、*N*-メチルモルホリン-*N*-オキシド7.02g、テトラプロピルアンモニウムパーテネート702mgを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液をセライトにて濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物3.86gを無色油状物として得た。

【0047】

実施例11-3: 5-ブロモ-2-[4-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチリデン]インダン-1-オンの合成

5-ブロモインダノン2.50gをTHF75mlに溶解させ、 -78°C 攪拌下、1mol/lリチウムビストリメチルシリルアミド/ヘキサン溶液11.8mlを加え、30分間攪拌した。続いて、実施例11-2で得られた化合物3.86gのTHF 15ml溶液をゆっくり加え、さらに3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣を再びDMF 75mlに溶解させ、氷冷攪拌下メタンスルホニルクロリド2.71g, トリエチルアミン2.63gを加え、室温に上げ1時間攪拌した。続いて、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデク-7-エン3.97gを加え、 70°C にて1時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/ジエチルエーテル)にて精製し、標記の化合物4.56gを褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ =

1.06(9H, s), 1.77(2H, quint., $J=6.1\text{Hz}$), 2.42(2H, dt, $J=6.1, 7.6\text{Hz}$), 3.62(2H, s), 3.71(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 6.88(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.34-7.44(7H, m), 7.54(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.64(4H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

実施例11-4: 5-ブロモ-2-[4-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチル]インダン-1-オンの合成

実施例11-3で得られた化合物4.56gをTHF 136mlに溶解させ、 -78°C 攪拌下、1mol/1K-セレクトリド/THF溶液8.76mlを加え同温度にて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/ジエチルエーテル)にて精製し、標記の化合物2.03gを黄色油状物として得た。

【0048】

実施例11-5: 5-ブロモ-2-[4-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチル]インダン-1-オール

ルの合成

実施例11-4で得られた化合物2.03gをメタノール61ml、THF 31mlに溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム0.442gを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物1.54gを黄色油状物として得た。

【0049】

実施例11-6: [4-(5-ブロモ-1-メトキシメトキシ-1-インダン-2-イル)-ブトキシ]-t-ブチルジフェニルシランの合成

実施例11-5で得られた化合物1.54gをDMF 46.2mlに溶解させ、氷冷攪拌下、60%水素化ナトリウム235mg、クロロメチルメチルエーテル592mgを加え、室温にて24時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮、真空乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物1.64gを黄色油状物として得た。

【0050】

実施例11-7: 3-(5-ブロモ-1-メトキシメトキシ-インダン-2-イル)ブチルアルデヒドの合成

実施例11-6で得られた化合物 1.64gをTHF 49.2mlに溶解させ、1mol/lテトラブチルアンモニウムフルオライド/THF溶液4.69mlを加え室温にて3時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、水を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮、真空乾燥させた。残渣を再びジクロロメタン41mlに溶解させ、モレキュラーシーブス4A5.15g、N-メチルモルホリン-N-オキシド1.10g、テトラプロピルアンモニウムパールテネート109mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液をセライトにて濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物0.574gを淡黄色油状物として得た。

【0051】

実施例11-8: 5-ブロモ-2-(3-ジプロピルアミノブチル)-1-メトキシメトキシ-インダンの合成

実施例11-7で得られた化合物574.0mgを1,2-ジクロロエタン28.7mlに溶解させ、室温攪拌下、ジ-n-プロピルアミン266.3mg, トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム743.6mgを加え、20時間攪拌した。反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物552.4mgを黄色油状物として得た。

【0052】

実施例11-9: 5-シアノ-2-(3-ジプロピルアミノブチル)-1-メトキシメトキシ-インダンの合成

実施例11-8で得られた化合物552mgをDMF 1.67mlに溶解させ、シアン化亜鉛94.3mg, テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム61.8mgを加え、80℃にて48時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、7%アンモニア水溶液洗浄、飽和食塩水洗浄後無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物436.8mgを黄色油状物として得た。

【0053】

実施例11-10: 5-アミノメチル-2-(3-ジプロピルアミノブチル)-1-メトキシメトキシ-インダンの合成

実施例11-9で得られた化合物436mgをTHF 21.8mlに溶解させ、水素化アルミニウムリチウム138.7mgを加え、室温にて24時間撹拌した。反応液に酢酸エチル、メタノール、10%酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え1時間撹拌した。クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物189.7mgを黄色油状物として得た。

【0054】

実施例11-11: 2-[2-(4-ジプロピルアミノブチル)-1-メトキシメトキシ-インダン-5-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオンの合成

実施例11-10で得られた189mgをDMF 5.6mlに溶解させ、炭酸カリウム108.5mg、カルボエトキシフタルイミド172.0mgを加え、室温にて3時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物253mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=493[M+H]^+$

実施例11-12: 2-[2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3H-インデン-5-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオンの合成

実施例11-11で得られた化合物 113.0mgをジオキサン2.2mlに溶解させ、室温にて24時間撹拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液洗浄、飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物98.8mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=449[M+H]^+$

実施例11-13: [4-(6-アミノメチル-1H-インデン-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミンの合成

実施例11-12で得られた化合物82.0mgをメタノール4.1mlに溶解させ、ヒドラジン1水和物0.082mlを加え、3時間加熱還流させた。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物40.1mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=301[M+H]^+$

実施例11-14: [4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1H-インデン-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミンの合成

実施例11-13で得られた化合物 40.1mgをメタノール2.0mlに溶解させ、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド19.2mg、オルトギ酸トリメチル42.5mgを加え室温にて30分間撹拌した。続いて氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム15.1mgを加え、室温にてさらに30分間撹拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物27.3mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=380[M+H]^+$

実施例11-15: [4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1H-インデン-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 11]の合成

実施例11-14で得られた化合物27.3mgをメタノール1.37mlに溶解させ、シアノ水素化ホウ

素ナトリウム9.0mg、-1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド11.8mgを加え、酢酸にてpH=4に調製し、室温にて3時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、塩酸処理を行い、標記の化合物の塩酸塩31.5mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=475[M+H]^+$

1H -NMR(500Mz, DMSO- d_6 +D $_2$ O): δ =

0.90(6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.60-1.68(8H, m), 2.96-3.31(8H, m), 3.69(5H, m), 4.01-4.15(6H, m), 6.52(1H, s), 7.05-7.62(7H, m).

【実施例 12】

【0055】

製造例12: 1-(4-ジプロピルアミノブチル)-3-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-ウレア[化合物No. 12]の合成

実施例12-1: 1-(4-シアノ-フェニル)-3-(4-ジプロピルアミノブチル)-ウレアの合成

実施例1-2で得られた化合物581.4mgを無水トルエン17mlに溶解し、4-ビニリデンアミノベンゾニトリル(アルドリッチ社製)485.7mgを加えた。室温で1.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物478mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=317[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, CDCl $_3$): δ =

0.88(6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.43-1.59(8H, m), 2.37-2.44(6H, m), 3.25(2H, dd, $J=6.1, 11.2$ Hz), 6.06(1H, br), 6.90(1H, br), 7.48(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.54(2H, d, $J=8.8$ Hz).

実施例12-2: 1-(4-アミノメチルメチルフェニル)-3-(4-ジプロピルアミノブチル)-ウレアの合成

実施例12-1で得られた化合物466.4mgを無水THF 14mlに溶解し、氷冷した。そこへ水素化アルミニウムリチウム223.1mgを加えた。室温で2.5時間攪拌した。酢酸エチルで反応を止めた。酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えて攪拌した。クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、標記の化合物195mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=321[M+H]^+$

実施例12-3: 1-(4-ジプロピルアミノブチル)-3-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-ウレアの合成

実施例12-2で得られた化合物195.6mgを無水メタノール7.8mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド88.4mg、オルトギ酸トリメチル0.200mlを加えて室温で14時間攪拌した。そこへ水素化ホウ素ナトリウム69.2mg加えた。室温で1.5時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、標記の化合物101mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=401[M+H]^+$

実施例12-4: 1-(4-ジプロピルアミノブチル)-3-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-ウレア[化合物No. 12]の合成

実施例12-3で得られた化合物101mgを無水メタノール4.0mlに溶解した。1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド41.8mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム47.1mg加えた。酢

酸でpH=5に調整した。室温で20時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製した。塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩80.3mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=495[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6): δ =

0.89(6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.46(2H, quint., $J=6.9$ Hz), 1.63-1.69(6H, m), 2.94-2.99(4H, m), 3.01-3.06(2H, m), 3.09(2H, m), 3.57(2H, s), 3.69(3H, s), 4.04(2H, s), 4.11(2H, s), 6.64(1H, br), 7.20(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.30(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.55(2H, dd, $J=2.0, 6.4$ Hz), 7.64(2H, s), 9.01(1H, brs), 10.09(1H, br), 14.67-14.74(2H, br).

【実施例 13】

【0056】

製造例13: [4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No.13]の合成

実施例13-1: 4-アミノ-3-(5-t-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタノイルアミノ)安息香酸メチルエステルの合成

5-t-ブトキシカルボニルアミノ-吉草酸(アルドリッチ社製)1.45g、WSCl塩酸塩 1.74g、HO Bt 1.25gをDMF 20mlに溶解し、15分間攪拌した。これに3,4-ジアミノ安息香酸メチル1.00gを加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物1.46gを得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=365[M+H]^+$

実施例13-2: 2-(4-アミノ-ブチル)-3-メチル-3H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

実施例13-1で得られた化合物366mgをDMF 7.0mlに溶解し、これに60%水素化ナトリウム44.3mgを加え、1時間攪拌した。その後ヨウ化メチル222 μ lを少しずつ加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧下で溶媒を留去した。

これをメタノール5.0mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液5.0mlを加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒留去して、残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒留去して、標記の化合物218.9mgを淡褐色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=262[M+H]^+$

実施例13-3: 2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-メチル-3H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

実施例13-2で得られた化合物219mgをメタノール4.2mlに溶解し、酢酸200 μ l、シアノ水素化ホウ素ナトリウム170.9mgを加え、プロピオンアルデヒド180 μ lを少しずつ加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して、残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒留去して、標記の化合物305mgを褐色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=346[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ =

0.82(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.37(4H, sext., $J=7.3\text{Hz}$), 1.51(4H, quint., $J=7.3\text{Hz}$), 1.78(4H, quint., $J=7.6\text{Hz}$), 2.26-2.37(4H, br), 2.40-2.49(2H, br), 2.89-2.94(2H, m), 3.81(3H, s), 3.88(3H, s), 7.62(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.13(1H, s).

実施例13-4: [2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-メチル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル]-メタノールの合成

水素化アルミニウムリチウム120mgをTHF 3.0mlに懸濁させて0℃に冷却し、これに実施例13-3で得られた化合物305mgのTHF溶液4.5mlを滴下した。室温に戻して2時間攪拌した。反応終了後、硫酸ナトリウム10水和物を少しずつ発泡しなくなるまで加えた。これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を白色固体が析出するまで加えた。固体を濾別し、濾液を減圧下で溶媒留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物246mgを褐色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=318[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例13-5: 2-[2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-メチル-3H-ベンズイミダゾール-5-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオンの合成

実施例13-4により得られた化合物245mgをクロロホルム5.0mlに溶解し、これにメタンスルホンクロリド177mgとトリエチルアミン107 μ lを加え、室温で2時間攪拌した。これにリチウムクロリド65.2mgを加えて1晩攪拌した。反応終了後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去した。

これをDMF 3.0mlに溶解し、フタルイミドカリウム164mgを加えて室温で3日間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して、残渣をクロロホルムに溶解し、水で洗浄した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)により精製し、標記の化合物232mgを淡黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=447[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例13-6: [4-(6-アミノメチル-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミンの合成

実施例13-5により得られた化合物232mgを40%メチルアミン/メタノール溶液3.0mlに溶解し、室温で20時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して、残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)により精製し、標記の化合物17.0mgを淡黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=317[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例13-7: [4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No.13]の合成

実施例13-6により得られた化合物17.0mgをメタノール0.5mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル20 μ l、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド6.4mgを加え、室温で1時間攪拌した。0℃に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム6.0mgを加えて室温に戻し、30分間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去した。

これをメタノール1.0mlに溶解し、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド18.0mg、酢酸20 μ l、シアノ水素化ホウ素ナトリウム12.5mgを加えて室温で1時間攪拌した。反応

終了後、減圧下で溶媒を留去して、残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩19.2mgを淡黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=491 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta =$

0.91(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.67-1.71(4H, m), 1.76-1.86(2H, m), 1.87-1.96(2H, m), 2.96-3.04(2H, m), 3.08-3.14(2H, m), 3.25(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.74(3H, s), 3.89(2H, s), 4.07(3H, s), 4.13(2H, s), 4.21(2H, s), 7.51-7.54(3H, m), 7.63(2H, s), 7.68(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.29(1H, s).

【実施例 14】

【0057】

製造例14: 3-(3-ジプロピルアミノプロピル)-8-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2,5-ジオン[化合物No. 14]の合成

実施例14-1: 2-[5-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-ペンタノイルアミノ]-テレフタル酸ジメチルエステルの合成

2-アミノ-テレフタル酸ジメチルエステル(メルク社製)1.46gと5-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-吉草酸(渡辺化学社製)3.18gを無水ピリジン30mlに溶解した。 -15°C に冷却し、オキシ塩化リン0.718mlを加えた。室温で1時間攪拌した。反応後、氷水にあけた。酢酸エチルで抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去した。トルエンで共沸した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物の3.33gを白色結晶として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=646 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

1.44(9H, s), 1.62-1.64(2H, m), 1.79-1.84(1H, m), 2.06-2.18(1H, m), 3.20-3.21(2H, br), 3.83(3H, s), 3.95(3H, s), 4.28(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.37(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.43(1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 4.52(1H, dd, $J=6.8, 10.4\text{Hz}$), 5.21(1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 7.32(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 7.40(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.66(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.70(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.77(3H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 9.32(1H, s), 11.56(1H, s).

実施例14-2: 2-(2-アミノ-5-t-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタノイルアミノ)-テレフタル酸ジメチルエステルの合成

実施例14-1で得られた化合物236.0mgを無水DMF 4.7mlに溶解し、そこへジエチルアミン4.7ml加えて室温で1時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物の194.7mgを無色粘性固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=424 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

1.43(9H, s), 1.64-1.72(4H, m), 3.17-3.19(2H, m), 3.58-3.61(1H, m), 3.94(3H, s), 3.97(3H, s), 7.76(1H, dd, $J=1.7, 8.3\text{Hz}$), 8.02(1H, s), 8.11(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.41(1H, s), 12.08(1H, s).

実施例14-3: 3-(3-t-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル)-2,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-8-カルボン酸エチルエステルの合成

実施例14-2で得られた化合物303.8mg、ナトリウムt-ブトキシド(和光社製)138.4mgを無水THF 6.0mlに溶解し 60°C で15時間攪拌した。反応後、水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物36.6mgを白色固体として得

た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=392[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

1.41(9H, s), 1.43(1H, br), 1.65-1.82(2H, m), 2.05-2.11(1H, m), 3.18(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.77(1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 3.96(3H, s), 4.88(1H, brs), 7.13(1H, brs), 7.73(1H, s), 7.90(1H, dd, $J=1.5, 8.0\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.66(1H, brs).

実施例14-4: [3-(8-ヒドロキシメチル-2,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-3-イル)-プロピル]-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例14-3で得られた化合物35.1mgを無水THF 1.0mlに溶解し、水素化アルミニウムリチウム6.8mgを加えて室温で30分間攪拌した。反応後、酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えて室温で激しく攪拌した。クロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、標記の化合物16.9mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=364[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

0.90(1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.42(9H, s), 1.62(2H, br), 2.03-2.05(1H, m), 3.14-3.15(2H, m), 3.68(1H, dd, $J=5.6, 11.7\text{Hz}$), 4.70(2H, t, $J=3.9\text{Hz}$), 6.87-6.96(1H, m), 7.04(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.11(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.94(1H, br).

実施例14-5: 3-(3-ジプロピルアミノプロピル)-8-ヒドロキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2,5-ジオンの合成

実施例14-4で得られた化合物224mgをメタノール2.2mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液2.2mlを加えた。室温で1時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去した。陰イオン交換樹脂(アンバーライトIRA-410)で処理した。

これを無水メタノール5.1mlに溶解した。プロピオンアルデヒド0.104ml、オルトギ酸トリメチル0.158ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム121mgを加えた。室温で21時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物36.0mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=348[M+H]^+$

実施例14-6: 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオンの合成

実施例10-2で得られた化合物83.50gをDMF 250mlに懸濁させ、 -30°C で、ナトリウムt-ブトキシド49.00gを加えた。さらにフタルイミドカリウム塩95.0gを加えた。この後、 70°C で2時間攪拌した。反応後、水800mlにあげ、析出晶を濾過、水洗、乾燥し、標記の化合物101.5gを白色固体として得た。

【0058】

実施例14-7: C-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-メチルアミンの合成

実施例14-6で得られた化合物5.89gをメタノール118mlに懸濁させた。そこへヒドラジン1水和物1.89mlを加えて2.5時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をセライト濾過した。濾液を減圧留去した。標記の化合物898.5mgを黄色油状物として得た。

MS(EI) : $m/z=111[M]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

1.99(2H, br), 3.63(3H, s), 3.90(2H, s), 6.81(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$).

実施例14-8: 3-(3-ジプロピルアミノプロピル)-8-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][

1,4]ジアゼピン-2,5-ジオン[化合物No.14]の合成

実施例14-5で得られた化合物36.0mgをクロロホルム0.6mlに溶解し二酸化マンガン(化学処理品)180mgを加えて室温で3時間攪拌した。反応後、セライト濾過して溶媒を留去した。これを無水メタノール1.4mlに溶解し、実施例14-7で得られた化合物16.7mg、オルトギ酸トリメチル0.033mlを加えて室温で16時間攪拌した。そこへ水素化ホウ素ナトリウム11.3mgを加え室温で4時間攪拌した。水を加えて溶媒を減圧留去した。クロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。

これを無水メタノール1.2mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド14.4mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム18.9mgを加えた。酢酸でpH=5に調整した。室温で2日間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製した。塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩19.4mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=521[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O): δ =

0.87-0.90(6H, m), 1.61-1.64(4H, m), 1.79-1.83(4H, m), 2.96-3.00(4H, m), 3.07-3.08(2H, m), 3.76(3H, s), 4.03(1H, br), 4.10(2H, br), 4.24(4H, s), 7.53-7.55(1H, m), 7.61-7.63(4H, m), 7.65(2H, s).

【実施例 15】

【0059】

製造例15: 4-[(3,5-ジメチル-ピリジン-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル-N-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-ベンズアミド[化合物No.15]の合成

実施例15-1: (4-ニトロ-ベンジル)-ジプロピル-アミンの合成

4-ニトロベンジルアミン塩酸塩を脱塩しフリー体3.94gを得た。これを無水メタノール80mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム5.88g、オルトギ酸トリメチル7.18ml、プロピオンアルデヒド4.67mlを加えて窒素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えしばらく攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製、標記の化合物2.61gを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=237[M+H]^+$

実施例15-2: 4-ジプロピルアミノメチル-アニリンの合成

実施例15-1で得られた化合物2.61gをメタノール25mlに溶解し、THF 13ml、活性炭261mg、三塩化鉄6水和物26.1mgを加えて30分還流した。それを室温に戻しヒドラジン1水和物1.88mlを加えて3時間還流した。反応終了後セライト濾過し、これをクロロホルムで抽出し、蒸留水、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製、標記の化合物865mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=207[M+H]^+$

実施例15-3: [4-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-カルバミン酸t-ブチルエステル合成

市販の4-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-安息香酸(渡辺化学社製)1.16gをクロロホルム20mlに溶解し、WSCl塩酸塩1.21g、HOBt963mg、実施例15-2で得られた化合物865mgを加え室温で終夜攪拌した。反応終了後、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えしばらく攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留

去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製、標記の化合物545mgを黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=440[M+H]^+$

実施例15-4: 4-アミノメチル-N-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-ベンズアミドの合成

実施例15-3で得られた化合物545mgを無水メタノール10mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液10.0mlを加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した。これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物389mgを無色結晶として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=340[M+H]^+$

実施例15-5: N-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル-ベンズアミド

実施例15-4で得られた化合物389mgを無水メタノール10mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル188 μ l、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド139mgを加え窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。次いで氷浴中水素化ホウ素ナトリウム43.4mgを加え室温で2時間半攪拌した。反応終了後、蒸留水を加えしばらく攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製、標記の化合物346mgを黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=440[M+H]^+$

実施例15-6: 3,5-ジメチル-ピリジン-2-カルボキシアルデヒドの合成

2,3,5-トリメチル-ピリジン(東京化成社製)1.29gをジクロロメタン15.0mlに溶解した。反応溶液を0℃に冷却した後、m-クロロ過安息香酸2.53gを加えて室温にて1.5時間攪拌した。反応溶液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去した後、得られた残渣をジクロロメタン25.0mlに溶解した。反応溶液に無水トリフルオロ酢酸2.8mlを加え、3.5時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール60.0mlに溶解した。反応溶液を0℃に冷却した後、12.5%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液を加えてpH=10に調整し、室温にて16.5時間攪拌した。溶媒を留去した後、蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去した後、得られた残渣をクロロホルム30.0mlに溶解した。反応溶液に二酸化マンガン(化学処理品)6.10gを加え、室温にて18時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過した。濾液の溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物1.14gを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=136[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta =$

2.40(3H, s), 2.63(3H, s), 7.43(1H, brs), 8.48(1H, brs), 10.16(1H, s).

実施例15-7: 4-[(3,5-ジメチル-ピリジン-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル-N-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-ベンズアミド[化合物No. 15]の合成

実施例15-5で得られた化合物155mgを無水メタノール3.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム33.7mg、酢酸0.50ml、実施例15-6で得られた化合物58.0mgを加えて窒素雰囲気下室温で2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えしばらく攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製、塩酸処理し標記の化合物の塩酸塩174mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=553[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O): δ =

0.88(6H, t, $J=7.5$ Hz), 1.65-1.76(4H, m), 2.37(3H, s), 2.40(3H, s), 2.92-2.98(4H, m), 3.75(3H, s), 3.84(2H, s), 4.16(2H, s), 4.18(2H, s), 4.28(2H, s), 7.51(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.54(1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.54-7.55(1H, m), 7.56(1H, s), 7.57(1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.85(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.87(1H, s), 7.88(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.16(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.53(1H, s).

【実施例 16】

【0060】

製造例16: 4-[(5-エチル-ピリジン-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル-N-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-ベンズアミド[化合物No. 16]の合成

実施例16-1: 5-エチル-ピリジン-2-カルボキシアルデヒドの合成

5-エチル-2-メチル-ピリジン(東京化成社製)2.31gをジクロロメタン25.0mlに溶解した。反応溶液を0℃に冷却した後、*m*-クロロ過安息香酸4.43gを加えて室温にて2.5時間攪拌した。反応溶液に1 mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去した。

これをジクロロメタン40.0mlに溶解した。反応溶液に無水トリフルオロ酢酸5.6mlを加え、3.5時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、溶媒を留去した。

これをメタノール80.0mlに溶解した。反応溶液を0℃に冷却した後、12.5%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液を加えてpH=10に調整し、室温にて16.5時間攪拌した。溶媒を留去した後、蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去した。

これをクロロホルム50.0mlに溶解した。反応溶液に二酸化マンガン(化学処理品)7.44gを加え、室温にて18時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過した。濾液の溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物515.6mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, POS.): $m/z=136[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, CDCl $_3$): δ =

1.31(3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.77(2H, q, $J=7.6$ Hz), 7.70(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.91(1H, d, $J=7.8$ Hz), 10.06(1H, s).

実施例16-2: 4-[(5-エチル-ピリジン-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル-N-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-ベンズアミド[化合物No. 16]の合成

実施例15-5で得られた化合物191mgを無水メタノール4.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム41.5mg、酢酸0.50ml、実施例16-1で得られた化合物71.4mgを加えて窒素雰囲気下室温で2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えしばらく攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製、塩酸処理し標記の化合物の塩酸塩222mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=553[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O): δ =

0.88(6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.20(3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.66-1.77(4H, m), 2.77(2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.91-2.98(4H, m), 3.78(3H, s), 3.86(2H, s), 4.18(2H, s), 4.22(2H, s), 4.28(2H, s), 7.51(2H, s), 7.52(

2H, d, J=8.4Hz), 7.57(2H, d, J=8.7Hz), 7.87(2H, d, J=8.2Hz), 7.88(2H, d, J=8.7Hz), 7.98(1H, d, J=8.2Hz), 8.37(1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 8.68(1H, d, J=1.8Hz).

【実施例 17】

【0061】

製造例17: [4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No.17]の合成

実施例17-1: 6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンの合成

5-プロモインダノン5.47gをベンゼン71mlに懸濁させ、濃硫酸14mlを加えて激しく攪拌した。そこへアジ化ナトリウム2.52gをゆっくり加えた。室温で30分間攪拌した。酢酸エチルを加えて水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物2.25gを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=226, 228[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ =

2.99(2H, t, J=6.8Hz), 3.57(2H, dt, J=2.9, 6.7Hz), 6.23(1H, br), 7.40(1H, s), 7.50(1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.93(1H, d, J=8.3Hz).

実施例17-2: 1-(6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノールの合成

実施例17-1で得られた化合物2.253gを無水THF 11mlに溶解し、そこへ1mol/lボランTHF錯体/THF溶液(関東化学社製)55.4mlを加えた。1晩加熱還流した。放冷後、メタノールを加えて溶媒を留去した。1mol/l塩酸を加えて3時間加熱還流した。反応後、氷冷して1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、27%アンモニア水を加えた。クロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を留去した。

これを無水ジクロロメタン40mlに溶解し、トリエチルアミン1.53mlを加え氷冷した。そこへトリフルオロ酢酸無水物1.55mlを加えた。室温で1時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、標記の化合物2.23gを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=308, 310[M+H]⁺

実施例17-3: 1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-カルボニトリルの合成

実施例17-2で得られた化合物2.23gをNMP 27mlに溶解した。シアン化第一銅1.56gを加えて4時間加熱還流した。反応後、氷冷して水、アンモニア水を加えた。クロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。ジエチルエーテルに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液を加えた。沈殿物を濾過してジエチルエーテルで洗浄した。加熱乾燥し、標記の化合物の塩酸塩1.95gを褐色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=159[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ =

3.06(2H, t, J=6.4Hz), 3.34-3.36(2H, m), 4.32(2H, t, J=4.6Hz), 7.45(1H, d, J=8.1Hz), 7.71(1H, dd, J=1.7, 7.8Hz), 7.76(1H, s).

実施例17-4: (4,4-ジエトキシ-ブチル)-ジプロピル-アミンの合成

4,4-ジエトキシ-ブチルアミン(アルドリッチ社製)1.33gを無水メタノール53mlに溶解した。そこへプロピオンアルデヒド1.23ml、オルトギ酸トリメチル2.45ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム1.40gを加えて室温で2時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、標記の化合物1.03gを無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=246 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

0.87 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.21 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.42-1.48 (4H, m), 1.49-1.54 (2H, m), 1.59-1.64 (2H, m), 2.36-2.39 (4H, m), 2.44 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.50 (2H, quint., $J=7.1\text{Hz}$), 3.65 (2H, quint., $J=7.1\text{Hz}$), 4.50 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$).

実施例17-5: 4-ジプロピルアミノ-ブチルアルデヒドの合成

実施例17-4で得られた化合物1.03gをTHF 10mlに溶解し、そこへ1mol/l塩酸10mlを加えた。室温で17時間攪拌した。溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記の化合物697mgを無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=172 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

0.86 (6H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.39-1.46 (4H, m), 1.77 (2H, quint., $J=7.1\text{Hz}$), 2.32-2.36 (4H, m), 2.40-2.46 (2H, m), 9.76 (1H, s).

実施例17-6: 2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-カルボニトリルの合成

実施例17-3で得られた化合物439mgを1mol/l水酸化ナトリウム水溶液に溶解した。これをクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

これを無水ジクロロメタン6.7mlに溶解し、実施例17-5で得られた化合物331mg、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム1.23gを加えて室温で2日間反応した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物220mgを無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=314 [M+H]^+$

実施例17-7: [4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-ジプロピルアミンの合成

実施例17-6で得られた化合物220mgを無水THF 8.8mlに溶解し、水素化アルミニウムリチウム106mgを加えた。室温で2時間攪拌した。反応後、酢酸エチルを加えた。酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え、攪拌した。クロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

これを無水メタノール8.3mlに溶解した。2-イミダゾールカルボキシアリデヒド100mg、オルトギ酸トリメチル0.23mlを加えて室温で16時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム79.4mgを加えた。室温で6時間攪拌した。水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、標記の化合物104mgを無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=398 [M+H]^+$

実施例17-8: [4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 17]の合成

実施例17-7で得られた化合物104mgを無水メタノール4.0mlに溶解し、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアリデヒド42.9mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム49.0mgを加えた。酢酸でpH=5に調整した。室温で16.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩115mgを白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=492 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 + D_2O): δ =

0.92 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.64-1.70 (4H, m), 1.72-1.76 (2H, m), 1.85-1.86 (2H, m), 2.99-3.03 (4H, m), 3.08-3.12 (2H, m), 3.18-3.27 (4H, m), 3.68 (3H, s), 3.70 (4H, s), 4.09 (2H, s), 4.19 (2H, s), 4.20 (1H, d, $J=18.9\text{Hz}$), 4.45 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.48 (2H, s), 7.60 (2H, s).

【実施例 18】

【0062】

製造例18: [3-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ベンジル]-ジプロピル-アミン[化合物No.18]の合成

実施例18-1: 3-ジプロピルアミノメチル-安息香酸メチルの合成

3-プロモメチル安息香酸メチル831mgをDMF12.5mlに溶解し、ジプロピルアミン971 μ lを加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去して標記の化合物858mgを褐色固体として得た。

【0063】

実施例18-2: 3-ジプロピルアミノメチル-安息香酸の合成

実施例18-1により得られた化合物858mgをメタノール18mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液9.0mlを加えて室温で1晩攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して、残渣を1mol/l塩酸に溶解し、クロロホルムを加えた後塩化ナトリウムを加えて水層を飽和食塩水とし、クロロホルムで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去して、残渣を真空乾燥して標記の化合物781mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=236[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ =

0.86 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.72 (4H, sext., $J=7.3\text{Hz}$), 2.51 (4H, quint., $J=1.8\text{Hz}$), 3.62 (2H, s), 4.40 (3H, s), 7.60 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.17 (1H, s), 10.70 (1H, br).

実施例18-3:

4-アミノ-3-(3-ジプロピルアミノメチル-ベンゾイルアミノ)-安息香酸メチルエステルの合成

実施例18-2により得られた化合物300mg及びWSCl塩酸塩 365mg、HOBt 260mgをクロロホルム6.0mlに溶解し、1時間攪拌した。これに3,4-ジアミノ安息香酸メチル198mgを加えて2時間攪拌した。固体が析出したためDMF2.0mlを加えてさらに4時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して、残渣をクロロホルムに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記の化合物381mgを褐色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=384[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例18-4: 4-アミノ-3-[(3-ジプロピルアミノメチル-ベンゾイル)-メチル-アミノ]-安息香酸メチルエステルの合成

実施例18-3により得られた化合物380mgをDMF 7.6mlに溶解し、これに60%水素化ナトリウム60.0mgを加え、1時間攪拌した。その後ヨウ化メチル213mgを少しずつ加えて室温で2時

間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)により精製し、標記の化合物83.0mgを褐色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=398[M+H]^+$

実施例18-5:

2-(3-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-3-メチル-3H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

実施例18-4により得られた化合物83.0mgをメタノール1.0mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液1.0mlを加えて室温で6時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をメタノールに溶解し、陰イオン交換樹脂(アンバーライトIRA-410)によりフリー体とした。樹脂を濾別し、濾液を減圧下で溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物44.0mgを褐色固体として得た。

【0064】

MS(FAB, Pos.): $m/z=380[M+H]^+$

実施例18-6: 2-(3-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-3-メチル-3H-ベンズイミダゾール-5-カルバルデヒドの合成

水素化アルミニウムリチウム16.5mgをTHF 1.2mlに懸濁させて0℃に冷却し、これに実施例18-5により得られた化合物44.0mgのTHF溶液1.0mlを滴下0℃で2時間攪拌した。反応終了後、硫酸ナトリウム10水和物を発泡しなくなるまで加えた。これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を白色固体が析出するまで加えた。固体を濾別し、濾液を減圧下で溶媒留去した。これをジクロロメタン1.0mlに溶解し、二酸化マンガン(化学処理品)105mgを加えて室温で19時間攪拌した。反応終了後セライトで濾過し、濾液を減圧下で溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記の化合物28.0mgを褐色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=350[M+H]^+$

実施例18-7: [3-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ベンジル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 18]の合成

実施例18-6により得られた化合物31.2mgをメタノール1.0mlに溶解し、酢酸30 μ l、1-メチル-2-アミノメチルイミダゾール15.4mgを加えて室温で2時間攪拌した。これにシアノ水素化ホウ素ナトリウム22.7mgを加え、室温で15時間攪拌した。さらに2-イミダゾールカルボキシアルデヒド18.0mgを加えて室温で18時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩25.6mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=525[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ =

0.88(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.70-1.83(4H, m), 2.97-3.07(4H, br), 3.75(3H, s), 3.93(2H, s), 4.15(2H, s), 4.17(3H, s), 4.23(2H, s), 4.47(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.54-7.55(2H, m), 7.57(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

, 7.65(2H, s), 7.74(1H, d, J=8.3Hz), 7.81(1H, t, J=8.1Hz), 7.99(1H, d, J=8.1Hz), 8.03(1H, d, J=7.8Hz), 8.32(1H, s), 8.40(1H, s).

【実施例 19】

【0065】

製造例19: 6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミド[化合物No.19]の合成

実施例19-1: 6-シアノ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルの合成
2-アミノ-5-シアノピリジン2.45gをエタノール30mlに溶解させ、3-ブロモ-2-オキソ-プロピオン酸エチルエステル3.90gを加え7時間加熱還流した。濃縮した残渣を最小量の10%塩化水素/メタノール溶液に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてpHを8にした。沈殿を濾取して標記の化合物3.81gを淡黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=216[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ =

1.33(3H, t, J=7.1Hz), 4.33(2H, q, J=7.1Hz), 7.61(1H, dd, J=1.7, 9.6Hz), 7.81(1H, ddd, J=0.7, 1.0, 9.6Hz), 8.61(1H, d, J=0.7Hz), 9.36(1H, dd, J=1.0, 1.7Hz).

実施例19-2: 6-シアノ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミドの合成

実施例1-2で得られた化合物263mgをジクロロメタン4.0mlに溶解させ、これに15%トリメチルアルミニウム/ヘキサン溶液1.08mlを滴下して室温にて15分間攪拌した。この溶液に実施例19-1で得られた化合物300mgを加え更に20時間攪拌した。これを40℃に加温し、更に7時間攪拌した後、1mol/l塩酸を加え反応を停止させ、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し標記の化合物237mgを黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=342[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ =

0.87(6H, t, J=3.7Hz), 1.43-1.73(8H, m), 2.39-2.50(6H, m), 3.50(2H, dd, J=6.3, 6.8Hz), 7.35(1H, dd, J=1.7, 9.6Hz), 7.51(1H, br), 7.66(1H, ddd, J=0.7, 1.0, 9.6Hz), 8.26(1H, d, J=0.5Hz), 8.64(1H, dd, J=1.0, 1.7Hz).

実施例19-3: 6-アミノメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミドの合成

実施例19-2で得られた化合物40.2mgのエタノール20ml溶液にラネーニッケルのエタノール懸濁液を加え、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液2.0mlを加え、水素雰囲気下、室温にて14時間攪拌した。セライト濾過により触媒を除去し、減圧下溶媒を留去した残渣をクロロホルムに溶解させ、水、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒を留去し標記の化合物40.1mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=350[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ =

0.86(6H, t, J=7.5Hz), 2.03-2.13(2H, br), 2.34-2.38(4H, m), 2.44(2H, t, J=7.2Hz), 2.75-2.82(2H, m), 2.85(2H, dd, J=6.2, 12.4Hz), 2.97(1H, ddd, J=3.5, 5.5, 16.9Hz), 3.40(2H, dd, J=6.8, 13.4Hz), 3.67(1H, dd, J=10.3, 12.2Hz), 4.18(1H, ddd, J=1.1, 5.2, 12.4Hz), 7.06(1H, br), 7.40(1H, s).

実施例19-4: 6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミドの合成

実施例19-3で得られた化合物28.3mgをメタノール1.0mlに溶解させオルトギ酸トリメチル0.030ml、2-イミダゾールカルボキシアリデヒド11.7mgを加え室温にて3時間攪拌した。この溶液を0℃に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム4.6mgを加え、室温に昇温して更に15分間攪拌した。水を加えて反応を停止させクロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物30.5mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=430 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.85(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.41-1.48(6H, m), 1.50-1.52(2H, m), 1.56-1.59(2H, m), 2.04-2.11(2H, br), 2.33-2.36(4H, m), 2.41(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.61(1H, dd, $J=8.1, 12.0\text{Hz}$), 2.70-2.76(2H, m), 2.91(1H, ddd, $J=3.6, 5.5, 16.9\text{Hz}$), 3.38(2H, dd, $J=6.8, 13.4\text{Hz}$), 3.61(1H, dd, $J=10.0, 12.4\text{Hz}$), 3.91(2H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 4.12(1H, dd, $J=5.0, 12.4\text{Hz}$), 7.00(2H, s), 7.14(1H, br), 7.31(1H, s).

実施例19-5: 6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミド[化合物No.19]の合成

実施例19-4で得られた化合物19.6mgをメタノール2.0mlに溶解させ、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアリデヒド6.2mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム5.9mgを加え、酢酸によりpHを4に調製して、室温にて3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止させ、クロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、さらにこれを塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩22.0mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=524 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.87(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.40-1.69(9H, m), 2.05(4H, br), 2.13-2.18(1H, m), 2.35(2H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 2.35(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.42(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.50-2.60(3H, m), 2.80-2.84(1H, m), 2.93-2.97(1H, m), 3.40(2H, dd, $J=6.6, 13.4\text{Hz}$), 3.47-3.49(2H, m), 3.56(2H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 3.62-3.66(2H, m), 3.73(3H, s), 4.18(1H, dd, $J=4.0, 12.5\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.03-7.04(3H, m), 7.39(1H, s), 12.39(1H, br).

【実施例 20】

【0066】

製造例20: N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-[(1-メチル-1H-イミダゾ-2-イルメチル)-(5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンズアミド[化合物No.20]の合成

実施例20-1: t-ブチル-4-(4-{ジプロピルアミノ}ブチルカルバモイル)ベンジルカルバメートの合成

4-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-安息香酸558mgをクロロホルム9.0mlに溶解し、氷冷下WSCl塩酸塩728mgとHOBt503mgを加え、15分間攪拌したのちに、実施例1-2で得られた化合物652mgのクロロホルム溶液3.0mlをゆっくり加え、室温にて12時間攪拌した。反応終了後、1mol/l塩酸7.0ml加え、水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物715mgを黄色油状物として得た。

【0067】

実施例20-2: 4-(アミノメチル)-N-(4-{ジプロピルアミノ}ブチル)ベンズアミドの合成

実施例20-1で得られた化合物715mgをメタノール7.0mlに溶解し、室温にて4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液7.0mlを加えて2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロ

ロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して、標記の化合物559mgを黄色油状物として得た。

【0068】

実施例20-3: N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンズアミドの合成

実施例20-2で得られた化合物538mgを無水メタノール10mlに溶解し、窒素雰囲気下室温にてオルトギ酸トリメチル600 μ lを加え、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド240mgのメタノール溶液2.0mlを加えた。室温にて36時間攪拌したのちに、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム140mgを加え、室温に戻し1時間攪拌した。反応終了後、氷冷下攪拌しながら水を加えた。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水を加え、水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物782mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=400[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ =

0.85(6H, t, J=7.4Hz), 1.39-1.45(4H, m), 1.56(2H, quint., J=6.9Hz), 1.65(2H, quint, J=6.9Hz), 2.36(4H, t, J=2.2Hz), 2.44(2H, t, J=6.9Hz), 3.45(2H, dt, J=6.6, 6.6Hz), 3.63(3H, s), 3.83(2H, s), 3.87(2H, s), 6.78(1H, brs), 6.82(1H, d, J=1.2Hz), 6.94(1H, d, J=1.2Hz), 7.40(2H, d, J=8.1Hz), 7.71(1H, dd, J=1.7, 3.8Hz), 7.28(1H, dd, J=1.7, 3.8Hz).

実施例20-4: 5-メチル-2-ピリジンアルデヒドの合成

実施例15-6同様の操作によって2,5-ルチジンを原料に標記の化合物439mgを得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=122[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ =

2.46(3H, s), 7.67(1H, dd, J=1.4, 7.9Hz), 7.89(1H, d, J=7.9Hz), 8.62(1H, d, J=1.4Hz), 10.05(1H, s).

実施例20-5: N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンズアミド[化合物No. 20]の合成

実施例20-3で得られた化合物782mgを無水メタノール12mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム380mgと酢酸1.5mlを加えた。これに-10℃にて実施例20-4で得られた化合物289mgのメタノール溶液2.0mlを加え、窒素雰囲気下室温にて12時間攪拌した。反応終了後、水を加えて反応を停止した。溶媒を減圧下留去し、残渣にクロロホルムと1mol/l水酸化ナトリウム水溶液加えて水層のpHを約10とし、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩316mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=505[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ =

0.83(6H, t, J=7.3Hz), 2.41(4H, qt, J=2.4, 6.4Hz), 1.55(2H, quint., J=7.1Hz), 1.65(2H, quint., J=7.3Hz), 2.32(3H, s), 2.35(4H, t, J=2.4Hz), 2.44(2H, t, J=7.1Hz), 3.45(2H, dt, J=5.6, 6.8Hz), 3.49(3H, s), 3.65(3H, s), 3.69(2H, s), 3.70(2H, s), 6.94(1H, brt, J=5.0Hz), 6.77(1H, d, J=1.2Hz), 6.90(1H, d, J=1.2Hz), 7.24(1H, d, J=7.8Hz), 7.38(2H, d, J=8.3Hz), 7.46(1H, dd, J=1.7, 8.0Hz), 7.69(2H, d, J=8.6Hz), 8.37(1H, d, J=1.5Hz).

【実施例21】

【0069】

製造例21: N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1

-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-メタンスルホンアミド[化合物No. 21]の合成

実施例21-1: 4-{[t-ブトキシカルボニル-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}安息香酸メチルエステルの合成

公知の手法により得られる4-{[t-ブトキシカルボニル-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}安息香酸 5.0gをDMF 150ml に溶解させ、60%水素化ナトリウム1.45g、ヨウ化メチル2.70mlを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中に加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物2.31gを褐色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=360 [M+H]^+$

実施例21-2: (4-ヒドロキシメチルベンジル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)カルバミン酸-t-ブチルエステルの合成

水素化アルミニウムリチウム1.0gをTHF 95.1mlに懸濁させ、実施例21-1で得られた化合物3.17gをTHF 95.1mlに溶解させた溶液を室温にてゆっくり滴下し、さらに1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、メタノール、10%酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え、1時間攪拌した。クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物1.37gを褐色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=360 [M+H]^+$

実施例21-3: (4-ホルミル-1-ベンジル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-カルバミン酸-t-ブチルエステルの合成

実施例21-2で得られた化合物1.37gを酢酸エチル68.5mlに溶解させ、二酸化マンガ(化学処理品)13.7gを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物1.37gを褐色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=485 [M+H]^+$

実施例21-4: {4-[(4-ジプロピルアミノ)ブチルアミノ]-メチル}-ベンジル}-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-カルバミン酸-t-ブチルエステルの合成

実施例21-3で得られた化合物1.28gをメタノール38.6mlに溶解させ、実施例1-2で得られた化合物0.669g、オルトギ酸トリメチル1.28mlを加え、室温にて2.5時間攪拌した。氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム0.441gを加え、室温にて0.5時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物1.71gを褐色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=486 [M+H]^+$

実施例21-5: (4-{[(4-ジプロピルアミノ)ブチル]-メタンスルホニル-アミノ}-メチル}-ベンジル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-カルバミン酸-t-ブチルエステルの合成

実施例21-4で得られた化合物182.6mgをジクロロメタン5.3mlに溶解させ、トリエチルアミン0.105ml, メタンスルホンクロリド43.6 μ lを加え、室温にて0.5時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物148.0mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=564 [M+H]^+$

実施例21-6: N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-メタンスルホンアミド[化合物No. 21]の合成

実施例21-5で得られた化合物148.0mgをメタノール2.9mlに溶解させ、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液2.9mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮、真空乾燥させた。

これをメタノール6.09mlに溶解させ、2-イミダゾールカルボキシアリデヒド43.4mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム33.0mgを加え、酢酸にてpH=5に調整し、室温にて15時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、塩酸処理を行うことにより、標記の化合物の塩酸塩102.4mgを白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=544 [M+H]⁺

¹H-NMR (500Mz, DMSO-d₆+D₂O) : δ =

0.89 (6H, t, J=7.3Hz), 1.43-1.62 (8H, m), 2.90-3.11 (8H, m), 2.96 (3H, s), 3.69 (5H, s), 4.06 (2H, s), 4.13 (2H, s), 4.27 (2H, s), 7.27 (2H, d, J=8.1Hz), 7.33 (2H, d, J=8.1Hz), 7.50 (2H, s), 7.61 (2H, s).

【実施例 2 2】

【0070】

製造例22: N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド[化合物No. 22]の合成

実施例22-1: (4-{[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(トルエン-4-スルホニル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例21-4で得られた化合物182.0mgをジクロロメタン5.3mlに溶解させ、トリエチルアミン0.104ml、p-トルエンスルホニルクロリド107.2mgを加え、室温にて0.5時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物219mgを無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=640 [M+H]⁺

実施例22-2: N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド[化合物No. 22]の合成

実施例22-1で得られた化合物219.5mgをメタノール4.3mlに溶解させ、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液4.3mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮、真空乾燥させた。

これをメタノール9.2mlに溶解させ、2-イミダゾールカルボキシアリデヒド56.7mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム43.1mgを加え、酢酸にてpH=5に調整し、室温にて15時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、塩酸処理を行うことにより、標記の化合物の塩酸塩164.4mgを白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : m/z=620 [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$): $\delta =$

0.88 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26-1.60 (8H, m), 2.42 (3H, s), 2.83-3.06 (8H, m), 3.63 (3H, s), 3.69 (2H, s), 4.05 (2H, s), 4.13 (2H, s), 4.23 (2H, s), 7.21 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.50 (2H, s), 7.61 (2H, s), 7.75 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

【実施例 23】

【0071】

製造例23: N-エチル-N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N', N'-ジプロピル-ブタン-1, 4-ジアミン [化合物No. 23] の合成

実施例23-1: 4-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-安息香酸メチルエステルの合成
4-アミノメチル安息香酸メチルエステル塩酸塩を脱塩しフリー体20.2gを得た。これを無水クロロホルム400mlに溶解し、トリエチルアミン34.1ml、ジ-t-ブチルカーボネート32.0gを加えて窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し蒸留水を加えしばらく撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物35.7gを無色結晶として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z=266$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例23-2: (4-ヒドロキシメチル-ベンジル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例23-1で得られた化合物35.7gを無水THF 800mlに溶解し、氷浴中水素化アルミニウムリチウム10.2gを加えて窒素雰囲気下で2日間撹拌した。反応終了後、メタノール、次いで酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え終夜撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記の化合物29.2gを無色結晶として得た。

【0072】

実施例23-3: (4-ホルミル-ベンジル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例23-2で得られた化合物17.6gをクロロホルム400mlに溶解し、二酸化マンガン(化学処理品)88.2gを加え室温で終夜撹拌した。反応終了後セライト濾過し、溶媒を留去して、標記の化合物20.4gを無色結晶として得た。

【0073】

実施例23-4: {4-[(4-ジプロピルアミノ-ブチルアミノ)-メチル]-ベンジル}-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例1-2で得られた化合物9.25gを無水メタノール200mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル8.81ml、実施例23-3で得られた化合物12.6gを加え窒素雰囲気下室温で1時間半撹拌した。次いで氷浴中水素化ホウ素ナトリウム2.03gを加え室温で2時間撹拌した。反応終了後、蒸留水を加えしばらく撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物19.3gを無色油状物として得た。

【0074】

実施例23-5: (4-{[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-エチル-アミノ]-メチル}-ベンジル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例23-4で得られた化合物289mgを無水メタノール6.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム92.8mg、酢酸1.00ml、アセトアルデヒド61.3 μl を加えて窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えしばらく撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して

標記の化合物311mgを淡黄色油状物として得た。

【0075】

実施例23-6: N-(4-アミノメチル-ベンジル)-N-エチル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミンの合成

実施例23-5で得られた化合物311mgを無水メタノール1.0mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液3.0mlを加えて室温で1時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去した。これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物219mgを淡黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=320[M+H]^+$

実施例23-7: N-エチル-N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミンの合成

実施例23-6で得られた化合物219mgを無水メタノール5.0mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル112 μ l、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド72.4mgを加え窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。次いで氷浴中水素化ホウ素ナトリウム12.3mgを加え室温で1時間撹拌した。反応終了後、蒸留水を加えしばらく撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物317mgを黄色油状物として得た。

【0076】

実施例23-8: N-エチル-N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}ベンジル)-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 23]の合成

実施例23-7で得られた化合物317mgを無水メタノール6.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム74.8mg、酢酸1.00ml、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド105mgを加えて窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えしばらく撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製、塩酸処理し標記の化合物の塩酸塩318mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=494[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O): δ =

0.92(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.24(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.62-1.68(6H, m), 1.76-1.78(2H, m), 2.92-3.02(4H, m), 3.05-3.08(2H, m), 3.62(2H, s), 3.69(2H, s), 3.71(3H, s), 3.74(2H, s), 4.10(2H, s), 4.17(2H, s), 4.17-4.19(1H, m), 4.26-4.29(1H, m), 7.41(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.48(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.49(2H, s), 7.61(2H, s).

【実施例24】

【0077】

製造例24: N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}ベンジル)-N-フェニル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 24]の合成

実施例24-1: N'-フェニル-N,N-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミンの合成

実施例17-5で得られた化合物357.7mgを無水メタノール14mlに溶解した。そこへアニリン0.209ml、オルトギ酸トリメチル0.686mlを加えて室温で3時間撹拌した。そこへ水素化ホウ素ナトリウム237.2mgを加えて、室温で1時間撹拌した。反応後、溶媒を留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物165.2mgを無色

油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=249$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.87(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.41-1.49(4H, m), 1.52-1.58(2H, m), 1.63(2H, quint., $J=7.1\text{Hz}$), 2.35-2.39(4H, m), 2.44(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.12(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.60(2H, dd, $J=1.0, 8.5\text{Hz}$), 6.68(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.17(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

実施例24-2: 4- $\{[(4\text{-ジプロピルアミノ-ブチル})\text{-フェニル-アミノ}]\text{-メチル}\}$ -ベンゾニトリルの合成

実施例24-1で得られた化合物152.5mgを無水DMF 6.1mlに溶解し、炭酸セシウム299.0mg、4-ブロモメチル-ベンゾニトリル(東京化成社製)184.0mgを加えて60℃で1晩攪拌し、さらに80℃で24時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物88.8mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=363$ $[M+H]^+$

実施例24-3: N-(4- $\{[(1\text{H-イミダゾール-2-イルメチル})\text{-アミノ}]\text{-メチル}\}$ -ベンジル)-N-フェニル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1, 4-ジアミンの合成

実施例24-2で得られた化合物88.8mgを無水THF 3.5mlに溶解した。そこへ水素化アルミニウムリチウム36.4mgを加えて室温で4時間攪拌した。さらに60℃で2時間攪拌した。反応後、酢酸エチルを加えた。酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えて攪拌した。クロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。

これを無水メタノール3.5mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアリデヒド34.6mg、オルトギ酸トリメチル0.079mlを加えて室温で13時間攪拌した。そこへ水素化ホウ素ナトリウム27.2mgを加えた。室温で2時間攪拌した。水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、標記の化合物45.5mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=448$ $[M+H]^+$

実施例24-4: N-(4- $\{[(1\text{H-イミダゾール-2-イルメチル})\text{-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ}]\text{-メチル}\}$ -ベンジル)-N-フェニル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1, 4-ジアミン[化合物No. 24]の合成

実施例24-3で得られた化合物45.5mgを無水メタノール1.8mlに溶解した。そこへ1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアリデヒド16.5mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム18.9mgを加えた。酢酸でpH=5に調整した。室温で24時間攪拌した。反応後、溶媒を留去して、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩32.7mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=542$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$): $\delta =$

0.90(6H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.60-1.67(8H, m), 2.96-2.99(4H, m), 3.04-3.07(2H, m), 3.43(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.03(2H, s), 4.11(2H, s), 4.49(2H, s), 6.66(3H, br), 7.10(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.15(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.23(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.45(2H, s), 7.58(2H, s).

【実施例 25】

【0078】

製造例25: N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-(4- $\{[(1\text{H-イミダゾール-2-イルメチル})\text{-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ}]\text{-メチル}\}$ -ベンジル)-アセトアミド[化合物No. 25]の合成

実施例25-1: (4- $\{[(4\text{-ジプロピルアミノ-ブチル})\text{-アセトアミノ}]\text{-メチル}\}$ -ベンジル)-(1-

メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例21-4で得られた化合物182.6mgをクロロホルム7.0mlに溶解させ、トリエチルアミン0.133ml, 無水酢酸73.5mgを加え、室温にて24時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物253.2mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=528 [M+H]^+$

実施例25-2: N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アセトアミド[化合物No. 25]の合成

実施例25-1で得られた化合物 237.9mgをメタノール4.7mlに溶解させ、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液4.7mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮、真空乾燥させた。

これをメタノール9.6mlに溶解させ、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド74.5mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム56.7mgを加え、酢酸にてpH=5に調整し、室温にて20時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理を行うことにより、標記の化合物の塩酸塩186.1mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=508 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500Mz, DMSO- d_6 + D_2O): $\delta =$

0.90(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.49-1.67(8H, m), 2.00(3H, s), 2.95-3.04(6H, m), 3.17-3.24(2H, m), 3.67(3H, s), 3.70(2H, s), 4.07(2H, m), 4.15(2H, m), 4.43(2H, s), 4.49(2H, s), 7.08(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.11(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.49(2H, s), 7.60(2H, s).

【実施例 26】

【0079】

製造例26: 1-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-1-メチル-ウレア[化合物No. 26]の合成

実施例26-1: 3-(4-シアノ-フェニル)-1-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-1-メチル-ウレアの合成

無水酢酸1.23mlを氷冷し、そこへギ酸0.604mlを加えた。これを50℃で2時間攪拌した。反応後、放冷し、そこへ無水THF 1.0mlを加えた。これを氷冷し、そこへ実施例1-2で得られた化合物896.0mgのTHF溶液2.0mlを加えて室温で30分間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。

これを無水THF 30mlに溶解しそこへ水素化アルミニウムリチウム592mgを加えて室温で1時間、次いで2時間加熱還流した。酢酸エチルを加えた後、酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えて室温で攪拌した。クロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

これをトルエン30mlに溶解し、4-イソシアネート-ベンズニトリル(アルドリッチ社製)910.9mgを加えて室温で14時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物97.6mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=331 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.86(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.41-1.53(6H, m), 1.61-1.68(4H, m), 2.36-2.40(4H, m), 2.45(2H, t, $J=7$

. 1Hz), 3.03(3H, s), 3.36(2H, t, J=7.6Hz), 6.78(1H, br), 7.50-7.53(2H, m), 7.55-7.57(2H, m).

実施例26-2: 1-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-1-メチル-ウレア[化合物No. 26]の合成

実施例26-1で得られた化合物97.6mgをエタノール4.0mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液1.0mlを加えた。ラネーニッケル10mgを加えた。水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。反応後、セライト濾過した。水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。

【0080】

これをメタノール3.4mlに溶解した。2-イミダゾールカルボキシアリデヒド36.5mg、オルトギ酸トリメチル0.082mlを加えて室温で16.5時間攪拌した。そこへ水素化ホウ素ナトリウム28.4mgを加えて室温で3時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を留去した。

【0081】

これをメタノール4.0mlに溶解し1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアリデヒド39.6mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム45.2mgを加えた。酢酸でpH=5に調整した。室温で22時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩76.8mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=509[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ =

0.88(6H, t, J=7.3Hz), 1.51-1.55(2H, m), 1.60-1.70(6H, m), 2.92-2.96(4H, m), 2.94(3H, s), 3.03-3.06(2H, m), 3.32(2H, t, J=7.2Hz), 3.58(2H, s), 3.69(3H, s), 4.04(2H, s), 4.11(2H, s), 7.25(2H, d, J=8.7Hz), 7.42(2H, d, J=8.5Hz), 7.56(2H, dd, J=2.0, 7.1Hz), 7.64(2H, s), 8.30(1H, s) 10.24(1H, s), 14.79(2H, br).

【実施例27】

【0082】

製造例27: 1-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-1,3-ジメチル-ウレア[化合物No. 27]の合成

実施例27-1: 1-(4-シアノ-フェニル)-3-(4-ジプロピル-ブチル)-1,3-ジメチル-ウレアの合成

実施例26-1で得られた化合物197.3mgを無水THF 6.0mlに溶解した。60%水素化ナトリウム27.5mgを加えた。室温で1.5時間攪拌した。そこへヨウ化メチル0.045mlを加えて室温で2時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物37.8mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=345[M+H]⁺

実施例27-2: 1-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミン]-メチル}-フェニル)-1,3-ジメチル-ウレア[化合物No. 27]の合成

実施例27-1で得られた化合物37.8mgをエタノール1.5mlに溶解した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液0.4mlを加えた。ラネーニッケル3.8mgを加えて水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。反応後、セライト濾過し、溶媒を留去した。クロロホルム抽出した。溶媒を留去した。

これをメタノール1.2mlに溶解した。そこへ2-イミダゾールカルボキシアリデヒド12.9mg

、オルトギ酸トリメチル0.029mlを加えた。室温で3日間攪拌した。そこへ水素化ホウ素ナトリウム10.1mgを加えた。室温で4時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。

これをメタノール1.6mlに溶解した。1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド14.8mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム16.8mgを加えた。酢酸でpH=5に調整した。室温で1晩攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩39.5mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=523 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta =$

0.90(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.43-1.48(2H, m), 1.54-1.57(2H, m), 1.63-1.71(4H, m), 2.47(3H, s), 2.89-3.06(6H, m), 3.00(3H, s), 3.11(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.65(3H, s), 3.70(3H, s), 4.11(2H, s), 4.19(2H, s), 7.06(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.35(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.53(2H, dd, $J=2.0, 6.8\text{Hz}$), 7.63(2H, s), 10.45(1H, br), 14.80(1H, br), 14.92(1H, br).

【実施例 28】

【0083】

製造例28: N-メチル-N-[4-({(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-アミノ}-メチル)-ベンジル]-N', N'-ジプロピル-ブタン-1, 4-ジアミン[化合物No. 28]の合成

実施例28-1: N-メチル-N', N'-ジプロピル-N-[4-({[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-アミノ}-メチル)-ベンジル]-ブタン-1, 4-ジアミンの合成
実施例9-2で得られた化合物568mgを無水THF 11mlに溶解し、窒素雰囲気下氷冷下攪拌しながら60%水素化ナトリウム157mgを加え、室温に戻し1時間攪拌した。これに氷冷下、p-トルエンスルホニルクロリド315mgのTHF溶液2.0mlをゆっくり滴加し、氷冷のまま30分間攪拌した。反応終了後、氷冷下攪拌しながら酢酸220 μ lを加えて中和し、水を加え反応を停止し室温に戻した。溶媒を減圧下留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えて水層のpHを約10にし、水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのちに無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後減圧下濃縮乾固し、標記の化合物678mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=540 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.86(6H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 1.42-1.52(8H, m), 2.16(3H, s), 2.18-2.41(8H, m), 2.42(3H, s), 3.46(2H, s), 3.76(2H, s), 4.03(2H, s), 6.98(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=2.0, 6.3\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=2.0, 4.2\text{Hz}$), 7.29(2H, dd, $J=0.7, 2.0\text{Hz}$), 7.30(2H, dd, $J=0.7, 2.0\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.76(1H, dd, $J=2.0, 2.0\text{Hz}$), 7.79(1H, dd, $J=2.0, 2.0\text{Hz}$).

実施例28-2: N-メチル-N-[4-({(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-アミノ}-メチル)-ベンジル]-N', N'-ジプロピル-ブタン-1, 4-ジアミン[化合物No. 28]の合成

実施例28-1で得られた化合物307mgを無水DMF 6.0mlに溶解し、窒素雰囲気下、室温にて炭酸カリウム175mg加え、氷冷下、実施例10-2で得られた化合物107mgを加えて室温にて2時間攪拌した。60℃にて22時間攪拌したのちに放冷し、氷冷下にて水を加え反応を停止した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水を加え、水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物49.3mgを茶色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=634 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.86(6H, t, J=7.3Hz), 1.41-1.51(8H, m), 2.15(3H, s), 2.33-2.39(8H, m), 2.41(3H, s), 3.43(3H, s), 3.45(2H, s), 3.70(2H, s), 3.71(2H, s), 3.85(2H, s), 6.79(1H, d, J=1.2Hz), 6.92(1H, d, J=1.2Hz), 6.98(1H, d, J=1.7Hz), 7.23(1H, dd, J=7.0, 8.2Hz), 7.26(1H, dd, J=0.6, 2.9Hz), 7.27(2H, dd, J=0.6, 0.6Hz), 7.27(2H, dd, J=0.6, 4.1Hz), 7.40(1H, d, J=1.7Hz), 7.57(1H, dd, J=1.8, 2.0Hz), 7.79(1H, dd, J=1.7, 2.0Hz).

【実施例 29】

【0084】

製造例29: [4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ベンジル]-ジプロピル-アミン[化合物No.29]の合成

実施例29-1: 3,4-ジアミノベンゾニトリルの合成

3-ニトロ-4-アミノベンゾニトリル3.00gをエタノール300mlに溶解し、これに塩化第一スズ2水和物20.7gを加えて60℃に加熱した。これに水素化ホウ素ナトリウム348mgを少しずつ加え、60℃で1晩攪拌した。反応終了後、水300mlを加え、5mol/l水酸化ナトリウム水溶液で中和した。減圧下でエタノールを留去したあと、水層に酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去して、残渣を再結晶することにより標記の化合物1.11gを褐色結晶として得た。

MS(EI): m/z=133[M]⁺.

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ =

6.68(1H, d, J=8.1Hz), 6.95(1H, s), 7.05(1H, d, J=8.1Hz).

実施例29-2: 4-ジプロピルアミノメチル-安息香酸メチルの合成

4-プロモメチル安息香酸メチル831mgをDMF12.5mlに溶解し、ジプロピルアミン971μlを加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を留去して標記の化合物883mgを褐色固体として得た。

【0085】

実施例29-3: 4-ジプロピルアミノメチル-安息香酸の合成

実施例29-2で得られた化合物883mgをメタノール18mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液9.0mlを加えて室温で1晩攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して、残渣を1mol/l塩酸に溶解し、クロロホルムで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去して、残渣を真空乾燥して標記の化合物820mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=236[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ =

0.86(6H, t, J=7.3Hz), 1.74(4H, sext., J=7.3Hz), 2.92(4H, br), 4.38(2H, d, J=4.6Hz), 7.78(2H, d, J=8.0Hz), 8.00(1H, d, J=8.0Hz), 10.85(1H, br).

実施例29-4: N-(2-アミノ-5-シアノ-フェニル)-4-ジプロピルアミノメチル-ベンズアミドの合成

実施例29-3で得られた化合物1.01g及びWSCI塩酸塩973mg、HOBt 894mgをクロロホルム30mlに溶解し、2時間攪拌した。これに実施例29-1で得られた化合物445mgを加えて室温で3時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して、残渣をクロロホルムに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物613mgを橙色固体と

して得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z = 351 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

0.87 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.48 (4H, sext., $J=7.3\text{Hz}$), 2.38 (4H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.62 (2H, s), 4.43 (3H, br), 6.83 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.80 (1H, br), 7.84 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

実施例29-5: 2-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-3-メチル-3H-ベンズイミダゾール-5-カルボニトリルの合成

実施例29-4で得られた化合物613mgをTHF 18mlに溶解し、これに60%水素化ナトリウム105mgを加えた。その後ヨウ化メチル373mgを少しずつ加えて室温で16時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、水で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物160mgを褐色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z = 347 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

0.88 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.50 (4H, sext., $J=7.3\text{Hz}$), 2.41 (4H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.64 (2H, s), 3.93 (3H, s), 7.55 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.72 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

実施例29-6: [4-(6-アミノメチル-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ベンジル]-ジプロピル-アミンの合成

水素化アルミニウムリチウム64.0mgをTHF 5.0mlに懸濁させて0℃に冷却し、これに実施例29-5で得られた化合物155mgのTHF溶液5.0mlを滴下して、0℃で1時間攪拌した。反応終了後、硫酸ナトリウム10水和物を発泡しなくなるまで加えた。これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を白色固体が析出するまで加えた。固体を濾別し、濾液を減圧下で溶媒留去して残渣を真空乾燥することにより標記の化合物93.5mgを黄色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z = 351 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : $\delta =$

0.94 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.71-1.89 (4H, m), 2.98 (2H, s), 3.13-3.20 (2H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.64 (2H, s), 7.67 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.35 (1H, s).

実施例29-7: [4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ベンジル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 29]の合成

実施例29-6で得られた化合物93.5mgをメタノール4.0mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル100 μl 、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド31.7mgを加え、室温で1時間攪拌した。0℃に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム13.2mgを加えた。室温まで戻した後30分間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去した。

これをメタノール4.0mlに溶解し、酢酸100 μl 、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド61.0mg、を加えて室温で30分間攪拌した。これにシアノ水素化ホウ素ナトリウム53.6mgを加えて室温で3時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩38.4mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=525[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta =$

0.89(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.72-1.82(4H, m), 2.94-3.02(4H, m), 3.75(3H, s), 3.94(2H, s), 4.13(3H, s), 4.16(2H, s), 4.24(2H, s), 4.48(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.53-7.54(2H, m), 7.59(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.64(2H, s), 7.75(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.04(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.07(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.33(1H, s).

【実施例 30】

【0086】

製造例30: 6- $\{[(1\text{H-イミダゾール-2-イルメチル})-(1\text{-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル})-\text{アミノ}]-\text{メチル}\}-\text{イミダゾ}[1,2\text{-a}]\text{ピリジン-2-カルボン酸(4-ジプロピル)-アミノ-ブチル}-\text{アミド}$ [化合物No. 30]の合成

実施例30-1: 6-アミノ-ピリジン-3-カルボキシアルデヒドの合成

2-アミノ-5-シアノピリジン1.02gをTHF40mlに溶解させ、水素化アルミニウムリチウム637mgを加え、室温にて2時間攪拌した。水を加えて反応を停止させ、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、セライト濾過した。濾液を濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し標記の化合物1.04gを黄色固体として得た。

MS(EI): $m/z=122[M]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta =$

6.51(1H, dd, $J=0.7, 8.9\text{Hz}$), 7.19(2H, br), 7.75(1H, dd, $J=2.4, 8.9\text{Hz}$), 8.43(1H, dd, $J=0.5, 2.2\text{Hz}$), 9.66(1H, s).

実施例30-2: 6-ホルミル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルの合成

実施例30-1で得られた化合物318mgのエタノール8.0ml溶液に3-ブロモ-2-オキソ-プロピオン酸エチルエステル0.33mlを加え、室温にて18時間攪拌した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物230mgを黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=219[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

1.46(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.49(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.73-7.79(2H, m), 8.33(1H, d, $J=0.5\text{Hz}$), 8.72(1H, dd, $J=1.0, 1.7\text{Hz}$), 9.99(1H, s).

実施例30-3: 6- $\{[(1\text{-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル})-\text{アミノ}]-\text{メチル}\}-\text{イミダゾ}[1,2\text{-a}]\text{ピリジン-2-カルボン酸(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミド}$ の合成

実施例1-2で得られた化合物72.0mgのジクロロメタン2.0ml溶液に15%トリメチルアルミニウム/ヘキサン溶液0.32mlを滴下し、室温にて15分間攪拌した。これに実施例30-2で得られた化合物41.8mgのジクロロメタン溶液2.0mlを滴下し、室温にて20時間攪拌した。この溶液に1mol/l塩酸を滴下して反応を停止させた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和してからクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。

得られた残渣65.2mgの内40.2mgをメタノール2.0mlに溶解させ、オルトギ酸トリメチル0.40mlを加え、実施例14-7で得られた化合物20.0mgのメタノール1.0ml溶液を滴下し、室温にて4時間攪拌した。これを0℃に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム6.8mgを加え、室温に昇温して30分間攪拌した。水を加え反応を停止させ、濃縮した残渣をクロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物34.7mgを淡黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=440[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.86(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.43-1.48(4H, m), 1.55-1.57(2H, m), 1.63-1.66(2H, m), 2.37(4H, t, $J=7$

.3Hz), 2.46(2H, br), 3.48(2H, tt, J=6.3, 6.9Hz), 3.64(3H, s), 3.85(2H, s), 3.89(2H, s), 6.82(1H, d, J=1.2Hz), 6.94(1H, d, J=1.2Hz), 7.26(1H, dd, J=1.7, 9.3Hz), 7.41(1H, t, J=5.8Hz), 7.50(1H, d, J=9.3Hz), 8.08(1H, d, J=0.6Hz), 8.10(1H, d, J=1.1Hz).

実施例30-4: 6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸(4-ジプロピル)-アミノ-ブチル)-アミド[化合物No. 30]の合成

実施例30-3で得られた化合物34.7mgをメタノール3.0mlに溶解させ、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド9.1mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム9.9mgを加え、酢酸によりpHを4に調製して、室温にて45時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止させ、クロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩23.6mgを淡黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=520[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ =

0.86(6H, t, J=7.3Hz), 1.26-1.48(4H, m), 1.51-1.56(2H, m), 1.61-1.67(2H, m), 2.34-2.37(4H, m), 2.44(2H, t, J=7.3Hz), 3.48(2H, tt, J=6.4, 6.9Hz), 3.56(2H, s), 3.57(2H, s), 3.65(3H, s), 3.66(2H, s), 6.92(1H, d, J=1.2Hz), 7.03(1H, d, J=1.2Hz), 7.08(1H, s), 7.14(1H, s), 7.39(1H, br), 7.39(1H, dd, J=1.5, 9.5Hz), 7.54(1H, d, J=9.3Hz), 8.11(1H, d, J=0.7Hz), 8.23(1H, d, J=0.7Hz), 12.41(1H, br).

【実施例 31】

【0087】

製造例31: N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N', N'-ジプロピル-N-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 31]の合成

実施例31-1: (4-[(4-ジプロピルアミノブチル)-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例21-4で得られた化合物222mgを無水ジクロロメタン4.4mlに溶解し、トリエチルアミン0.071mlを加えた。氷冷してトリフルオロ酢酸無水物0.072mlを加えて室温で1.5時間攪拌した。反応後、水洗した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し標記の化合物178.6mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=582[M+H]⁺

実施例31-2: N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N', N'-ジプロピル-N-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 31]の合成

実施例31-1で得られた化合物178.6mgを無水THF 0.9mlに溶解した。1mol/lボランTHF錯体/THF溶液1.72mlを加えて18.5時間加熱還流した。反応後、メタノールを加えて溶媒を留去した。1mol/l塩酸を加えて3時間加熱還流した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で中和してクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を留去した。

これを無水メタノール5.2mlに溶解した。2-イミダゾールカルボキシアルデヒド40.4mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム52.8mgを加えた。酢酸でpH=5に調整した。室温で18時間攪拌した。反応後、溶媒を留去して1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩138.7mgを白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=548 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- $d_6 + D_2O$) : $\delta =$

0.90 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.47-1.48 (2H, m), 1.57-1.64 (6H, m), 2.94-3.00 (6H, m), 3.21-3.23 (2H, m), 3.69 (6H, s), 3.74 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.14 (2H, s), 7.20 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.48 (2H, s), 7.59 (2H, s).

【実施例 32】

【0088】

製造例32: N-(4-{[(1-メタンスルホニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N-メチル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン [化合物No. 32] の合成

実施例32-1: N-[4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル]-N-メチル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミンの合成

実施例9-2で得られた化合物26.7mgを無水THF 0.35mlに溶解し、トリエチルアミン350 μ lと1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド9.20mgのTHF溶液50 μ lを加えた。これにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム31.3mgを加えて、室温窒素雰囲気下にて24時間攪拌した。反応終了後、水を加え、溶媒を減圧下留去し、残渣にクロロホルムと1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えて水層のpHを10とし、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、減圧下濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物23.1mgを黄色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=480 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

0.86 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.41-1.52 (8H, m), 2.16 (3H, s), 2.36-2.44 (8H, m), 3.46 (2H, s), 3.55 (5H, s), 3.62 (2H, s), 3.67 (2H, s), 6.87 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.10 (2H, s), 7.27 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

実施例32-2: N-(4-{[(1-メタンスルホニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N-メチル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン [化合物No. 32] の合成

実施例32-1で得られた化合物125mgを無水クロロホルムに溶解し、窒素雰囲気下室温にてトリエチルアミン60 μ lを加え、メタンスルホニルクロリド25 μ lを加えて攪拌した。反応終了後、水、メタノールを加えて反応を停止した。水を加え、水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後減圧下濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物87.7mgを黄色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=558 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

0.86 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.32-1.51 (8H, m), 2.15 (3H, s), 2.33-2.41 (8H, m), 3.39 (3H, s), 3.44 (2H, s), 3.45 (3H, s), 3.76 (2H, s), 3.89 (2H, s), 4.05 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$).

【実施例 33】

【0089】

製造例33: 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオニトリル [化合物No. 33] の合成

実施例33-1: (4-{[(2-シアノ-エチル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-メチル}-

ベンジル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例23-4で得られた化合物260mgをメタノール5.0mlに溶解し、蒸留水1.0ml、アクリロニトリル87.4 μ lを加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後溶媒を留去、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物332mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=445 [M+H]⁺

実施例33-2:3-[4-(アミノメチル-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-プロピオニトリルの合成

実施例33-1で得られた化合物331mgを無水THF 1.0mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液6.0mlを加えて室温で20分間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去した。これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物235mgを淡黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=345 [M+H]⁺

実施例33-3:3-[4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)アミノ]-プロピオニトリルの合成

実施例33-2で得られた化合物235mgを無水メタノール5.0mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル112 μ l、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド72.1mgを加え窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。次いで氷浴中水素化ホウ素ナトリウム25.8mgを加え室温で2時間撹拌した。反応終了後、蒸留水を加えしばらく撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物309mgを淡黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=425 [M+H]⁺

実施例33-4:3-[4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチル-シアノペンタ-1,3-ジエニルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオニトリルの合成

実施例33-3で得られた化合物141mgを無水メタノール3.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム31.3mg、酢酸1.00ml、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド40.2mgを加えて窒素雰囲気下室温で4日間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えしばらく撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製、酒石酸処理し標記の化合物の酒石酸塩159mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=519 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ =

0.89(6H, t, J=7.3Hz), 1.43-1.46(2H, m), 1.55-1.61(6H, m), 2.42(2H, t, J=6.7Hz), 2.64-2.66(4H, m), 2.92-2.97(6H, m), 3.51(3H, s), 3.53(2H, s), 3.55(2H, s), 3.61(4H, s), 4.22(6H, s), 6.86(1H, d, J=1.2Hz), 7.05(2H, s), 7.11(1H, d, J=1.2Hz), 7.28(2H, d, J=8.4Hz), 7.31(2H, d, J=8.4Hz).

【実施例34】

【0090】

製造例34: 3-[4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステル[化合物No.34]の合成

実施例34-1:3-[4-アミノ-メチル-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミノ]-ブ

ロピオン酸メチルエステルの合成

実施例33-1で得られた化合物128mgを無水メタノール1.0mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液3.0mlを加えて室温で2時間半撹拌した。反応終了後、溶媒を留去した。これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製、標記の化合物40.6mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=378[M+H]^+$

実施例34-2:3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステルの合成

実施例34-1で得られた化合物40.0mgを無水メタノール1.0mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル17.4 μ l、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド11.2mgを加え窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。次いで氷浴中水素化ホウ素ナトリウム4.00mgを加え室温で2時間撹拌した。反応終了後、蒸留水を加えしばらく撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物48.2mgを無色油状物として得た。

【0091】

実施例34-3:3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステル[化合物No. 34]の合成

実施例34-2で得られた化合物48.2mgを無水メタノール1.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム9.90mg、酢酸100 μ l、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド12.8mgを加えて窒素雰囲気下室温で3日間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えしばらく撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製、塩酸処理し標記の化合物の塩酸塩56.1mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=552[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O): δ =

0.92(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.62-1.69(6H, m), 1.74-1.83(2H, m), 2.92-3.06(10H, m), 3.17-3.22(2H, m), 3.64(3H, s), 3.72(3H, s), 3.75(2H, s), 4.10(2H, s), 4.19(2H, s), 4.26-4.34(2H, m), 7.41(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.465(1H, s), 7.467(1H, s), 7.50(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.60(2H, s).

【実施例35】

【0092】

製造例35: 1-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-チオウレア[化合物No. 35]の合成

実施例35-1: 1-(4-シアノ-フェニル)-3-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-チオウレアの合成
実施例1-2で得られた化合物656.8mgを無水トルエン19.7mlに溶解し、4-イソチオシアネート-ベンゾニトリル(アルドリッチ社製)793.0mgを加えて18.5時間加熱還流した。放冷後、溶媒を留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥して、留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物314.4mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=333[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl $_3$): δ =

0.83(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34-1.41(4H, m), 1.55(2H, quint., $J=6.8\text{Hz}$), 1.71(2H, quint., $J=6.6\text{Hz}$)

z), 2.28(4H, t, J=7.8Hz), 2.42(2H, t, J=6.3Hz), 3.62(2H, br), 7.39(2H, br), 7.65(2H, d, J=8.8 Hz).

実施例35-2: 1-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-チオウレアの合成

実施例35-1で得られた化合物314.4mgを無水THF 12.6mlに溶解し、水素化アルミニウムリチウム144mgを加えて室温で1晩攪拌した。2時間加熱還流した。反応後、酢酸エチルを加えた。酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えて1晩攪拌した。クロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去した。

これをメタノール6.4mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド137.4mg、オルトギ酸トリメチル0.312mlを加えた。室温で2時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム107.8mgを加えて室温で1時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、標記の化合物93.8mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=417[M+H]⁺

実施例35-3: 1-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-チオウレア[化合物No. 35]の合成

実施例35-2で得られた化合物93.8mgを無水メタノール3.8mlに溶解し1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド38.5mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム43.4mgを加えた。酢酸でpH=5に調整した。室温で13.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩として86.6mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=511[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ =

0.91(6H, t, J=7.3Hz), 1.56-1.68(8H, m), 2.99-3.02(4H, m), 3.06-3.09(2H, m), 3.50(2H, br), 3.66(2H, s), 3.70(3H, s), 4.04(2H, s), 4.12(2H, s), 7.26(2H, d, J=8.5Hz), 7.40(2H, d, J=8.3Hz), 7.50(2H, s), 7.61(2H, s).

【実施例 36】

【0093】

製造例36: {3-[6-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-ピリジン-2-イル]-プロピル}-ジプロピル-アミン[化合物No. 36]の合成

実施例36-1: 2-クロロ-6-p-トリルピリジンの合成

4-メチルフェニルボロン酸1.00gと2,6-ジクロロピリジン3.27gとテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)0.255gおよびリン酸カリウム3.12gをトルエン35ml、水6.0mlに溶解させた。窒素雰囲気下、80℃で15時間攪拌したのち、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で粗精製し、標記の化合物を含む混合物4.02gを得た。

【0094】

実施例36-2: 2-(4-ブロモメチル-フェニル)-6-クロロ-ピリジンの合成

実施例36-1で得られた混合物4.02gの四塩化炭素45ml溶液にN-ブロモコハク酸イミド1.31gと2,2'-アゾビスイソブチロニトリル0.121gを添加し、30分間還流したのち室温に冷却して固形物を濾別した。有機層を1mol/l水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗

浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去し、減圧乾燥することにより標記の化合物を含む混合物5.72gを得た。

【0095】

実施例36-3: 2-[4-(6-クロロ-ピリジン-2-イル)-ベンジル]-イソインドール-1,3-ジオンの合成

実施例36-2で得られた混合物5.72gとフタルイミドカリウム2.04gをDMF 30mlに溶解し、室温下24時間攪拌したのち固形物を濾別した。溶媒留去ののちクロロホルムに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、水層をクロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製することにより、標記の化合物1.56gを無色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=349$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

4.90(2H, s), 7.25(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.53(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.68(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.72(2H, dd, $J=3.2, 5.4\text{Hz}$), 7.86(2H, dd, $J=2.9, 5.4\text{Hz}$), 7.94(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

実施例36-4: 2-[4-[6-(3-ジプロピルアミノ-プロピル)-ピリジン-2-イル]-ベンジル]-イソインドール-1,3-ジオンの合成

2-プロペニルジプロピルアミン158mgの無水THF 1.0 ml溶液を氷冷し、0.5mol/l 9-ボラビシクロ-[3,3,1]-ノナン(9-BBN)/THF溶液2.06mlを滴下した。室温まで徐々に昇温して5時間攪拌したのち、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)二塩化物 ジクロロメタン錯体($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$)210mgと実施例36-3で得られた化合物300mgをDMF 3.0mlとともに添加し、フッ化セシウムの3mol/l水溶液0.86mlを加えた。80 °Cで23時間攪拌したのち、100 °Cに昇温して2時間攪拌した。室温に冷却後、固形物を濾別し、溶媒留去した。濃縮物をクロロホルムに溶解して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製することにより、標記の化合物44.0mgを淡褐色液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=456$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.87(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.42-1.70(4H, m), 1.98-2.16(2H, m), 2.40-2.80(6H, m), 2.86(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.90(2H, s), 7.08(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.52(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.63(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.72(2H, dd, $J=3.2, 5.6\text{Hz}$), 7.86(2H, dd, $J=3.2, 5.4\text{Hz}$), 7.93(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

実施例36-5: 3-[6-(4-アミノメチル-フェニル)-ピリジン-2-イル]-プロピル}-ジプロピル-アミンの合成

実施例36-4で得られた化合物40.0mgのメタノール2.0ml溶液にヒドラジン1水和物44mgを加えて60°Cで1.5時間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣をクロロホルムに溶解して、セライト濾過して溶媒留去することにより、標記の化合物30.1mgを琥珀色液体として得た。

【0096】

実施例36-6: 3-[6-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-フェニル]-ピリジン-2-イル]-プロピル}-ジプロピル-アミンの合成

実施例36-5で得られた化合物30.1mgと2-イミダゾールカルボキシアリデヒド10.1mgの無水メタノール0.50ml溶液にオルトギ酸トリメチル0.029mlを添加し、室温下14時間攪拌したのち水素化ホウ素ナトリウム17.0mgを加えて30分間攪拌した。溶媒を留去した。残渣をクロロホルムに溶解して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去することにより、標記の化合物30.4mgを得た。

【0097】

実施例36-7: {3-[6-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-ピリジン-2-イル]-プロピル}-ジプロピル-アミン[化合物No. 36]の合成

実施例36-6で得られた化合物30.4mgと1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド11.6mgの無水メタノール0.50ml溶液に酢酸4滴を加え、シアノ水素化ホウ素ナトリウム17mgを添加して室温下29時間撹拌した。反応後、溶媒を留去した。残渣をクロロホルムに溶解して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製することにより標記の化合物23.0mgを淡黄色粘稠液体として得た。これを塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩28.3mgを無色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=500 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.88(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.46(4H, sext., $J=7.6\text{Hz}$), 1.97(2H, quint., $J=7.6\text{Hz}$), 2.40(4H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.53(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.86(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.49(2H, s), 3.59(3H, s), 3.66(2H, s), 3.75(2H, s), 6.89(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.10(1H, br), 7.15(1H, br), 7.51(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.65(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.99(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 12.40(1H, s).

【実施例 37】

【0098】

製造例37: N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アセトアミド[化合物No. 37]の合成

実施例37-1: N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アセトアミド[化合物No. 37]の合成

実施例21-4で得られた化合物166.6mgを無水ジクロロメタン5.0 mlに溶解し、トリエチルアミン0.052mlを加えた。氷冷してトリフルオロ酢酸無水物0.052mlを加えて室温で1時間撹拌した。反応後、水洗した。硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を留去した。

これをメタノール2.4mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液2.4mlを加えて室温で1時間撹拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

これを無水メタノール6.5mlに溶解した。2-イミダゾールカルボキシアルデヒド49.0mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム64.1mgを加えた。酢酸でpH=5に調整した。室温で3日間撹拌した。反応後、溶媒を留去して1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩として84.9mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=562 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$): $\delta =$

0.90(6H, dt, $J=3.1, 7.3\text{Hz}$), 1.57-1.67(8H, m), 2.95-3.03(6H, m), 3.24(1H, m), 3.35(1H, m), 3.69(3H, s), 3.71(2H, s), 4.07(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.15(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 4.57(1H, s), 4.63(1H, s), 7.12-7.17(2H, m), 7.31-7.35(2H, m), 7.45(2H, s), 7.58(2H, s).

【実施例 38】

【0099】

製造例38: [4-(5-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 38]の合成

実施例38-1: [4-(5-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミンの合成

実施例7-7で得られた化合物24.3mgのTHF 2.0ml溶液に1mol/lボランTHF錯体/THF溶液0.41mlを加え16時間加熱還流した。0℃に冷却した後、メタノールを加え反応を停止させ、濃縮した。残渣に1mol/l塩酸4.0mlを加え、3時間加熱還流した。室温まで放冷した後、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物12.5mgを無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.): m/z=384 [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ =

0.88 (6H, t, J=7.3Hz), 1.42-1.48 (4H, m), 1.49-1.60 (4H, m), 2.36-2.39 (4H, m), 2.45 (2H, t, J=7.3Hz), 2.72 (2H, t, J=7.3Hz), 3.76 (2H, s), 3.88-3.90 (6H, m), 6.98 (2H, s), 7.10-7.15 (3H, m).

実施例38-2: [4-(5-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン [化合物No. 38] の合成

実施例38-1で得られた化合物12.5mgのメタノール2.0ml溶液に1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド4.4mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム4.2mgを加え、酢酸によりpHを4に調製して、室温にて8時間攪拌した。溶液を濃縮した残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物7.7mgを無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.): m/z=478 [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ =

0.87 (6H, t, J=7.4Hz), 1.42-1.48 (4H, m), 1.49-1.60 (4H, m), 2.35 (4H, m), 2.45 (2H, t, J=7.3Hz), 2.72 (2H, t, J=7.3Hz), 3.43 (2H, s), 3.54 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.67 (2H, s), 3.90 (4H, s), 6.87 (1H, d, J=1.5Hz), 7.00 (1H, d, J=1.2Hz), 7.08 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=8.0Hz), 7.23-7.24 (3H, m), 12.38 (1H, br).

【実施例39】

【0100】

製造例39: {4-(1E)-[2-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-ビニル]-ベンジル}-ジプロピル-アミン [化合物No. 39] の合成

実施例39-1: メチレン-トリフェニル-λ⁵-ホスファンの合成

メチルトリフェニルホスフィニウムブロミド6.00gをTHF 50mlに懸濁させた。反応溶液を0℃に冷却した後、ナトリウムアミド1.46gを加え、3時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、セライトにより濾過した。濾液を減圧下濃縮し、標記の化合物1.92gを黄赤色固体として得た。

【0101】

実施例39-2: 2-(4-ビニル-ベンジル-イソインドール)-1,3-ジオンの合成

実施例1-1で得られた化合物0.99gをTHF 30mlに溶解した。反応溶液を0℃に冷却し、実施例39-1で得られた化合物1.66gを加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物0.78gを白色固体として得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ =

4.83 (2H, s), 5.23 (1H, dd, J=1.0, 10.0Hz), 5.71 (1H, dd, J=1.0, 16.6Hz), 6.67 (1H, dd, J=6.8, 10

. 7Hz), 7.35-7.40(4H, m), 7.70-7.72(2H, m), 7.83-7.85(2H, m).

実施例39-3: 4-{2-[4-(1E)-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-フェニル]-ビニル}-ベンズアルデヒドの合成

実施例39-2で得られた化合物760mg、p-ブロモベンズアルデヒド690mg、トリ-o-トリルホスフィン103mg、酢酸パラジウム39mgをキシレン15mlおよびトリエチルアミン15mlに懸濁させ、130℃にて63時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣に蒸留水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/ジクロロメタン)にて精製し、黄白色固体0.91gを得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=368 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ: =

4.86(2H, s), 7.11(1H, d, J=16.2Hz), 7.22(1H, d, J=16.2Hz), 7.45(2H, d, J=8.3Hz), 7.50(2H, d, J=8.3Hz), 7.64(2H, d, J=8.5Hz), 7.71-7.73(2H, m), 7.85-7.87(4H, m), 9.99(1H, s).

実施例39-4: 2-{4-(1E)-[2-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-ビニル]-ベンジル}-イソインドール-1,3-ジオンの合成

実施例39-3で得られた化合物650mgを1,2-ジクロロエタン40mlに溶解した。反応溶液にn-ジプロピルアミン0.29ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム600mgを加え、室温にて18時間攪拌した後、n-ジプロピルアミン0.29mlを加え、50℃にて1時間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム600mgを加え、50℃にて20時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物646mgを白色固体として得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ: =

0.86(6H, t, J=7.3Hz), 1.44-1.51(4H, m), 2.35-2.38(4H, m), 3.54(2H, s), 4.85(2H, s), 7.05(2H, d, J=1.7Hz), 7.30-7.46(8H, m), 7.70-7.73(2H, m), 7.84-7.86(2H, m).

実施例39-5: 4-(1E)-[2-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-ビニル]-ベンジル}-ジプロピル-アミン[化合物No. 39]の合成

実施例39-4で得られた化合物630mgをクロロホルム5.0ml、メタノール10mlに溶解した。反応溶液にヒドラジン1水和物1.0mlを加え、1時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、析出した固体を濾別した。濾液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。

これをメタノール12mlに溶解した。反応溶液に2-イミダゾールカルボキシアレヒド219mg、オルトギ酸トリメチル0.39mlを加え、室温にて16時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム135mgを加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。

これをメタノール12mlに溶解した。反応溶液に1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアレヒド156mg、オルトギ酸トリメチル0.24mlを加え、室温にて15時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム83mgを加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エ

チル)にて精製し、標記の化合物の449mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=497[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ : =

0.88(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.70(4H, tq, $J=7.3, 7.6\text{Hz}$), 2.96(4H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.17(2H, s), 3.72(3H, s), 4.07(2H, s), 4.15(2H, s), 4.31(2H, s), 7.28(2H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 7.35(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.50(2H, s), 7.52-7.57(4H, m), 7.62(2H, s), 7.69(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

【実施例 40】

【0102】

製造例40: {[4-((1Z)-2-{4-[(ジプロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-ビニル)-フェニル]-メチル}-(イミダゾール-2-イルメチル)-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)-メチル]-アミン[化合物No.40]の合成

実施例40-1: 4-((1Z)-2-{4-[(1,3-ジオキソ[c]アゾリン-2-イル)-メチル]-フェニル}-ビニル)-ベンズアルデヒドの合成

実施例39-3で得られた化合物0.76g、p-プロモベンズアルデヒド0.69g、トリ-o-トリルホスフィン103mg、酢酸パラジウム39mgをキシレン15mlおよびトリエチルアミン15mlに懸濁させ、130℃にて63時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣に蒸留水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/ジクロロメタン)にて精製し、標記の化合物25mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ =

4.87(2H, s), 5.55(2H, m), 7.72-7.88(8H, m), 7.25-7.48(4H, m), 10.02(1H, s).

実施例40-2: 2-{[4-((1Z)-2-{4-[(ジプロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-ビニル)-フェニル]-メチル}-ベンゾ[c]アゾリン-1,3-ジオンの合成

実施例40-1で得られた化合物25mgを1,2-ジクロロエタン3.0mlに溶解した。反応溶液にn-ジプロピルアミン0.019ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム36mgを加え、室温にて62時間攪拌した後、n-ジプロピルアミン0.019ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム36mgを加え、50℃にて3時間攪拌した後、n-ジプロピルアミン0.019ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム36mgを加え、3時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物27.0mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ =

0.86(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.44-1.50(4H, m), 2.36-2.39(4H, m), 3.55(2H, s), 4.86(2H, s), 5.37(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 5.44(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.22-7.47(6H, m), 7.70-7.74(2H, m), 7.84-7.87(2H, m).

実施例40-3: {[4-((1Z)-2-{4-[(ジプロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-ビニル)-フェニル]-メチル}-(イミダゾール-2-イルメチル)-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)-メチル]-アミン[化合物No.40]の合成

実施例40-2で得られた化合物110mgをメタノール6.0mlに溶解した。反応溶液にヒドラジン1水和物0.5mlを加え、1時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。

これをメタノール3.0mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアリデヒド16.4mg、オルトギ酸トリメチル28 μ lを加え、室温にて16.5時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム9.7mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。

これをメタノール2.0mlに溶解し、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアリデヒド9.5mg、オルトギ酸トリメチル14 μ lを加え、室温にて65時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム4.1mgを加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物3.9mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=497[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ =

0.87(6H, t, J=7.3Hz), 1.49(4H, tq, J=7.3, 7.6Hz), 2.39(4H, t, J=7.6Hz), 3.50(2H, s), 3.56(3H, s), 3.59(2H, s), 3.63(2H, s), 3.71(2H, s), 5.42(1H, d, J=1.2Hz), 5.44(1H, d, J=1.2Hz), 6.88-7.47(12H, m).

【実施例 41】

【0103】

製造例41: {[4-((1E)-2-{4-[2-(ジプロピルアミノ)-エチル]-フェニル}-ビニル)-フェニル]-メチル}-(イミダゾール-2-イルメチル)-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)-メチル]-アミン[化合物No. 41]の合成

実施例41-1: 2-{[4-((1E)-2-{4-[2-(ジプロピルアミノ)-エチル]-フェニル}-ビニル)-フェニル]-メチル}-ベンゾ[c]アズリン-1,3-ジオンの合成

窒素雰囲気下、メトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド1.05gをTHF 25mlに懸濁させた。反応溶液を0℃に冷却した後、2mol/lリチウムジイソプロピルアミド/ヘプタン/THF/エチルベンゼン溶液1.52mlを加え、室温にて1.5時間攪拌し、イリドを調整した。窒素雰囲気下、実施例39-4で得られた化合物400mgをTHF20mlに懸濁させた。反応溶液を0℃に冷却した後、イリドを加え、室温にて14時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製した。

これを1,4-ジオキサン10mlに溶解した。反応溶液に1mol/l塩酸3.0mlを加え、2時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧下濃縮した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。

これを1,2-ジクロロエタン6.0mlに溶解した。反応溶液にn-ジプロピルアミン0.057ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム106mgを加え、室温にて66時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物55mgを白色固体として得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ =

0.82-0.94(6H, m), 1.44-1.65(4H, m), 2.48(4H, t, J=7.6Hz), 4.85(2H, s), 7.04(2H, d, J=3.9Hz), 7.16-7.49(8H, m), 7.65-7.73(2H, m), 7.84-7.86(2H, m).

実施例41-2: {[4-((1E)-2-{4-[2-(ジプロピルアミノ)-エチル]-フェニル}-ビニル)-フェニル]-メチル}-(イミダゾール-2-イルメチル)-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)-メチル]-アミン[化合物No. 41]の合成

実施例41-1で得られた化合物113mgをクロロホルム5.0ml、メタノール5.0mlに溶解した。反応溶液にヒドラジン1水和物0.5mlを加え、2時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧下濃縮した。蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。

これをメタノール5.0mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアリデヒド41mg、オルトギ酸トリメチル0.065mlを加え、室温で15.5時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却した後、水

素化ホウ素ナトリウム22mgを加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。

これをメタノール37mlに溶解し、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド9.5mg、オルトギ酸トリメチル0.051mlを加え、室温にて16時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム18mgを加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩65.4mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=511 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta =$

0.92(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.71(4H, sext., $J=7.3\text{Hz}$), 3.02-3.08(6H, m), 3.20-3.26(2H, m), 3.64-3.72(2H, m), 3.71(3H, s), 4.09(2H, s), 4.16(2H, s), 7.21(2H, s), 7.32(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.40(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.49(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.52-7.56(4H, m), 7.65(2H, s), 10.45(1H, br).

【実施例 4 2】

【0104】

製造例42: {4-((1E)-2-{4-[(ジプロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-ビニル)-フェニル}-メチル}-ビス-(イミダゾール-2-イルメチル)-アミン[化合物No.42]の合成

実施例42-1: {4-((1E)-2-{4-[(ジプロピルアミノ)-メチル]-フェニル}-ビニル)-フェニル}-メチル}-ビス-(イミダゾール-2-イルメチル)-アミン[化合物No.42]の合成

実施例39-4で得られた化合物311mgをクロロホルム5.0ml、メタノール5.0mlに溶解した。反応溶液にヒドラジン1水和物0.5mlを加え、2時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧下濃縮した。蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。

これをメタノール8.0mlに溶解した。反応溶液を0℃に冷却した後、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド128mg、オルトギ酸トリメチル0.146ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム107mgを加え、室温にて38時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩50mgを黄白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=483 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta =$

0.87(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.72(4H, br), 2.93(4H, br), 4.13(2H, s), 4.30(4H, br), 4.48(2H, br), 7.28(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.38(1H, s), 7.43(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.59-7.71(10H, m).

【実施例 4 3】

【0105】

製造例43: [4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンジル]-ジプロピル-アミン[化合物No.43]の合成

実施例43-1: N-(4-シアノ-フェニル)-4-メチル-ベンズアミドの合成

4-アミノベンズニトリル1.10gをクロロホルム30mlに溶解した。反応溶液を0℃に冷却し、4-ジメチルアミノピリジン1.70g、p-トルイル酸クロリド1.95gを加えた。反応溶液を室温に戻し、1晩攪拌した。反応溶液に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、

次いで、再結晶(ヘキサン/エタノール)にて精製し、標記の化合物1.26gを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=237 [M+H]^+$

実施例43-2: N-(4-シアノ-フェニル)-4-メチル-チオベンズアミドの合成

実施例43-1で得られた化合物1.26gをトルエン20mlに溶解し、ローソン試薬 1.29gを加え、2時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却し、析出した固体を濾別した。得られた個体を再結晶(メタノール)にて、標記の化合物1.09gを黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=253 [M+H]^+$

実施例43-3: 2-p-トルイル-ベンゾチアゾール-6-カルボニトリルの合成

フェリシアン化カリウム5.78gを蒸留水40mlに溶解し、90℃に加熱した。実施例43-2で得られた化合物1.09g、エタノール1.0ml、30%水酸化ナトリウム水溶液3.2mlの懸濁液を5分間かけて反応溶液に滴下した。90℃にて3時間攪拌した後、室温に冷却した。析出した固体を濾別し、再結晶(メタノール)にて精製し、標記の化合物0.53gを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=251 [M+H]^+$

実施例43-4: 2-(4-ジプロピル-アミノ-メチル-フェニル)-ベンゾチアゾール-6-カルボニトリルの合成

実施例43-3で得た化合物0.53g、N-ブromoこはく酸イミド0.43gを秤取り、四塩化炭素15mlを加えた。反応溶液に2,2'-アゾビスイソブチロニトリル13.2mgを加え、1.5時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、セライトにより濾過した。濾液を減圧下濃縮した。

これをジクロロメタン18mlに溶解し、4-ジメチルアミノピリジン0.55g、n-ジプロピルアミン0.5mlを加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物110.2mgを淡黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=350 [M+H]^+$

実施例43-5: [4-(6-アミノ-メチル-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンジル]-ジプロピル-アミンの合成

実施例43-4で得られた化合物99.8mgをクロロホルム1.0ml、エタノール10mlに溶解した。反応溶液に酸化白金7.3mgを加え、水素雰囲気下、室温にて1晩攪拌した。触媒をセライトにより濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物52.5mgを淡黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=354 [M+H]^+$

実施例43-6: [4-(6-[(1H-イミダゾール-2-イル-メチル)(1-メチル-イミダゾール-2-イル-メチル)-アミノ]-メチル)-ベンゾチアゾール-2-イル)-ベンジル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 43]の合成

実施例43-5で得られた化合物52.5mgをメタノール1.0mlに溶解した。反応溶液に2-イミダゾールカルボキシアルデヒド15.2mg、オルトギ酸トリメチル40 μ lを加え、室温にて2時間攪拌した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム15.3mgを加え、室温にて40分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を2.0ml加え、室温で30分間攪拌した。クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を減圧下濃縮した。

これをメタノール1.5mlに溶解し、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド37.0mg

、シアノ水素化ホウ素ナトリウム47.4mgを加えた。反応溶液に酢酸を加えてpH5に調整した後、室温で20時間攪拌した。反応溶液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩44.8mgを淡黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=528[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6): δ =

0.87(6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.75(4H, br), 2.96(4H, br), 3.72(3H, s), 3.86(2H, s), 4.14(2H, s), 4.21(2H, s), 4.40(2H, br), 7.51(2H, s), 7.57(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.63(2H, s), 7.83(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.95(1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.16(2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.30(1H, s).

【実施例 44】

【0106】

製造例44: (4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-メチル-(4-ピペリジン-1-イルブチル)アミン[化合物No. 44]の合成

実施例44-1: 4-[(4,4-ジエトキシブチルアミノ)メチル]-ベンゾニトリルの合成

4-ホルミルベンゾニトリル612.0mgをメタノール18.4mlに溶解させ、4,4-ジエトキシブチルアミン752.5mg、オルトギ酸トリメチル1.53mlを加え室温にて18時間攪拌した。続いて氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム529.7mgを加え、室温にてさらに30分間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物1.16gを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=277[M+H]^+$

実施例44-2: 4-[(4,4-ジエトキシブチル)メチルアミノ]メチル}-ベンゾニトリルの合成

実施例44-1で得られた化合物1.16gをメタノール34.8mlに溶解させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム1.21g、36%ホルマリン水溶液0.648mlを加え、酢酸にてpH=4に調製し、室温にて18時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解させ、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し標記の化合物1.22gを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=291[M+H]^+$

実施例44-3: 4-[(メチル-(4-オキソブチル)-アミノ]-メチル}-ベンゾニトリルの合成

実施例44-2で得られた化合物1.22gをTHF 12.2mlに溶解させ、1mol/l塩酸12.2mlを加え、室温にて19時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物0.790gを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=217[M+H]^+$

実施例44-4: 4-{メチル-(4-ピペリジン-1-イルブチル)-アミノ}-メチル}-ベンゾニトリルの合成

実施例44-3で得られた化合物0.790gをメタノール23.7mlに溶解させ、ピペリジン0.542ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム459.3mg、酢酸にてpH=4に調製し、室温にて5日間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解させ、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し標記の化合物0.905gを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=286[M+H]^+$

実施例44-5: (4-アミノメチルベンジル)-メチル-(4-ピペリジン-1-イルブチル)-アミンの合成

水素化アルミニウムリチウム360.8mgをTHF 27mlに懸濁させ、実施例44-4で得られた化合物904.6mgをTHF27mlに溶解させたものをゆっくりと加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、メタノール、10%酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え1日間攪拌した。クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物247.5mgを黄色油状物として得た。

【0107】

実施例44-6: (4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル}-メチル-(4-ピペリジン-1-イルブチル)-アミンの合成

実施例44-5で得られた化合物 248.5mgをメタノール12.4mlに溶解させ、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド123.7mg、オルトギ酸トリメチル0.282mlを加え室温にて2.5時間攪拌した。続いて氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム97.4mgを加え、室温でさらに30分間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物116.3mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=370[M+H]^+$

実施例44-7: (4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-メチル-(4-ピペリジン-1-イルブチル)アミン[化合物No. 44]の合成

実施例44-6で得られた化合物116.3mgをメタノール5.81mlに溶解させ、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド52.0mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム39.6mgを加え、酢酸にてpH=4に調製し、室温にて6日間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解させ、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液洗浄、飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理を行い、標記の化合物の塩酸塩163.4mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=464[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500Mz, DMSO- d_6 +D $_2$ O): δ =

1.69-1.81(10H, m), 2.58(3H, m), 2.82-3.17(6H, m), 3.71(3H, s), 3.74(2H, s), 4.11(2H, s), 4.19(2H, s), 4.31(2H, s), 7.41(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.47(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.50(2H, s), 7.62(2H, s).

【実施例 45】

【0108】

製造例45: 2-(2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンズイミダゾール-1-イル)-エタノール[化合物No. 45]の合成

実施例45-1: 1-ヨード-2-メトキシメトキシ-エタンの合成

2-ヨードエタノール0.637gをジメトキシメタン5.0mlに溶解した。反応溶液にp-トルエンスルホン酸1水和物82mg、リチウムプロミド42mgを加え、室温にて18時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣に蒸留水を加えクロロホルムで抽出した。有機層無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮し、標記の化合物

0.547gを茶色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=217[M+H]^+$

実施例45-2: 3,4-ジアミノ-ベンゾニトリルの合成

3-ニトロ-4-アミノ-ベンゾニトリル4.38gをエタノール600mlに溶解し、これに塩化第一スズ2水和物34.6gを加えて60℃に加熱した。これに水素化ホウ素ナトリウム366mgを少しずつ加え、60℃で1晩攪拌した。反応終了後、セライトで濾過し、濾液を減圧下で溶媒留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去して、残渣を再結晶(ヘキサン/酢酸エチル)することにより標記の化合物2.56gを茶色結晶として得た。

MS(EI): $m/z=133[M]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

6.68(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.95(1H, s), 7.05(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

実施例45-3: [4-(2アミノ-5-シアノ-フェニルカルバモイル)-ブチル]-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

t-ブトキシカルボニルアミノ吉草酸3.91g、WSCl塩酸塩 4.02g、HOBt 2.82gをクロロホルム60ml/DMF30mlに溶解し1時間攪拌した。これに実施例39-2で得られた化合物2.32gを加えて室温で1晩攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して、残渣をクロロホルムに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後減圧下で溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、標記化合物4.06gを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=333[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): $\delta =$

1.34-1.46(2H, m), 1.38(9H, s), 1.56(2H, quint., $J=7.3\text{Hz}$), 2.33(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.93(2H, dt, $J=6.1, 6.8\text{Hz}$), 5.93(2H, br), 6.76(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.83(1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.61(1H, s), 9.10(1H, s).

実施例45-4: 2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-(2-ヒドロキシ-エチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-カルボニトリルの合成

実施例45-3で得られた化合物175.1mgをDMF 4.0mlに溶解した。反応溶液を0℃に冷却し、60%水素化ナトリウム45.2mgを加え、室温にて40分間攪拌した後、実施例45-1で得られた化合物179.9mgを加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液に蒸留水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。

これをメタノール3.0mlに溶解した。反応溶液に4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液2.0mlを加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。

これをメタノール1.5mlに溶解した。反応溶液にオルトギ酸トリメチル76 μ lを加え、0℃に冷却した後、プロピオンアルデヒド40.1mgをメタノール1.0mlに溶解した溶液を滴下し、室温で20分間攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム43.7mgを加え、室温にて14.5時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物41.8mgを紫色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=343[M+H]^+$

実施例45-5: 2-(2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンズイミダゾール-1-イル)-エタノール[化合物No. 45]の合成

実施例45-4で得られた化合物41.8mgをエタノール1.5mlに溶解した。反応溶液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液0.3ml、ラネーニッケル4.3mgを加え、水素雰囲気下、室温にて17時間攪拌した。セライト濾過した。蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。

これをメタノール1.2mlに溶解した。反応溶液に2-イミダゾールカルボキシアルデヒド11.0mg、オルトギ酸トリメチル30 μ lを加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム2.7mgを加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。

これをメタノール1.0mlに溶解した。反応溶液に1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド14.8mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム15.4mgを加え、酢酸にてpH=5に調整し、室温にて15時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩32.4mgを淡黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=522[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ : =

0.91(6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.65-1.73(4H, m), 1.83(2H, m), 1.93(2H, m), 2.99(4H, br), 3.11(2H, br), 3.29(2H, br), 3.73(3H, s), 3.88(2H, s), 4.12(2H, s), 4.20(2H, s), 4.66(2H, br), 7.53-7.55(3H, m), 7.64(2H, s), 7.70(1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.33(1H, d, $J=8.2$ Hz), 10.27(1H, br).

【実施例 46】

【0109】

製造例46: [3-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-プロピル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 46]の合成

実施例46-1: 3,4-ジアミノベンゾニトリルの合成

4-アミノ-3-ニトロベンゾニトリル3.00gのエタノール300ml溶液に塩化スズ(II)二水和物20.7gを加え、つづいて水素化ホウ素ナトリウム348mgを添加した。60℃で一夜攪拌したのち、約100mlになるまで溶媒留去し、水100mlを加えたところ、大量の固形物が析出した。5mol/l水酸化ナトリウム水溶液42mlを加えて、pH7に調整し、溶媒留去して、固形物をセライトにより濾別し、メタノールおよび酢酸エチルで順次洗浄した。濾液を再びセライト濾過し、有機溶媒のみを減圧下に留去し、残った水層を酢酸エチルで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去することにより、標記の化合物2.29gを黄白色結晶として得た。

【0110】

実施例46-2: [3-(2-アミノ-5-シアノ-フェニルカルバモイル)-プロピル]-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)酪酸1.53gのDMF 30ml溶液にHOBt 1.07gとWSCl塩酸塩1.51gを加えて0.5時間攪拌し、この反応液を実施例46-1で得られた化合物1.00gのDMF 12ml溶液に滴下した。室温下12時間攪拌したのち溶媒留去し、クロロホルムに溶解して飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/クロロホルム)で精製することにより、標記の化合物1.57gを乳白色固体として得

た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=319 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

1.38 (9H, s), 1.68 (2H, quint., $J=7.1\text{Hz}$), 2.32 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.97 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 5.95 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.86 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=2.2, 8.5\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 9.08 (1H, s).

実施例46-3: {3-[(2-アミノ-5-シアノ-フェニル)-プロピル-カルバモイル]-プロピル}-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例46-2で得られた化合物0.501gのDMF 4.0ml溶液に60%水素化ナトリウム76.0mgを加えて室温下30分間攪拌し、これを氷冷して1-ヨウ化プロパン0.184mlを滴下して、室温下23時間攪拌した。反応液を溶媒留去し、クロロホルムに溶解して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/クロロホルム)で精製することにより、標記の化合物0.378gを無色結晶として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=343 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.42 (9H, s), 1.85 (2H, sext., $J=7.3\text{Hz}$), 2.14 (2H, quint., $J=7.3\text{Hz}$), 2.95 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.30 (2H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 4.10 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.86 (1H, br), 7.50 (1H, dd, $J=1.5, 8.3\text{Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=0.7, 1.5\text{Hz}$), 7.75 (1H, dd, $J=0.5, 8.3\text{Hz}$).

実施例46-4: 2-(3-アミノプロピル)-3-プロピル-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルの合成

実施例46-3で得られた化合物0.375gを酢酸エチル4.0mlに溶解した。4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液1.09mlを加えて20分間攪拌し、メタノール8.0mlを添加して溶媒留去した。濃縮物にクロロホルムを加えて、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去することにより、標記の化合物を含む粗体0.314gを琥珀色液体として得た。

【0111】

実施例46-5: 2-(3-(ジプロピルアミノ)プロピル)-3-プロピル-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルの合成

実施例46-4で得られた化合物の粗体0.314gのメタノール8.0ml溶液に酢酸100ulを添加し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム0.275gを加えて、プロピオンアルデヒド0.237mlをゆっくり滴下した。室温下13時間攪拌したのち、溶媒留去し、酢酸エチルを添加して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒留去してえられた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム)で精製することにより標記の化合物0.365gを淡黄色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.) : $m/z=327 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

0.92 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.54 (4H, sext., $J=7.6\text{Hz}$), 1.86 (2H, sext., $J=7.3\text{Hz}$), 2.17 (2H, quint., $J=6.3\text{Hz}$), 2.58 (4H, br), 2.79 (2H, br), 3.01 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.13 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=1.5, 8.3\text{Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=0.7, 1.5\text{Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J=0.7, 8.3\text{Hz}$).

実施例46-6: 3-[6-(アミノメチル)-1-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル]-N,N-ジプロピルプロパン-1-アミンの合成

実施例46-5で得られた化合物0.363gのエタノール12ml溶液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液3.6mlを加え、ラネーニッケル120mgを添加して、水素雰囲気下に6時間攪拌した。セライト濾過により触媒をのぞき、溶媒留去ののち、クロロホルムと水に分配させて分液、飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製することにより、標記の化合物0.244gを無色液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=331$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.86(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.99(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.44(4H, sext., $J=7.3\text{Hz}$), 1.60(2H, br), 1.84(2H, sext., $J=7.6\text{Hz}$), 2.04(2H, quint., $J=7.8\text{Hz}$), 2.39(4H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.56(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.88(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.00(2H, s), 4.08(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.15(1H, dd, $J=1.7, 8.3\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

実施例46-7: 3-(6-[(1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ]メチル)-1-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N,N-ジプロピルプロパン-1-アミンの合成

実施例46-6で得られた化合物0.244gと2-イミダゾールカルボキシアルデヒド85.0mgの無水メタノール4.0ml溶液にオルトギ酸トリメチル0.242mlを加えて室温下14時間攪拌し、ついで水素化ホウ素ナトリウム0.140gを添加して2時間攪拌したのち溶媒留去した。クロロホルムに溶解して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製することにより、標記の化合物0.167gを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=411$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.87(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.98(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.45(4H, sext., $J=7.6\text{Hz}$), 1.6-2.0(1H, br), 1.83(2H, sext., $J=6.6\text{Hz}$), 2.04(2H, quint., $J=7.6\text{Hz}$), 2.40(4H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.57(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.88(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.93(2H, s), 3.97(2H, s), 4.07(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.99(2H, s), 7.17(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.23(1H, s), 7.65(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

実施例46-8: [3-(6-[(1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-アミノ]-メチル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-プロピル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 46]の合成

実施例46-7で得られた化合物0.166gと1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド53.0mgの無水メタノール3.0ml溶液に酢酸10滴を加え、シアノ水素化ホウ素ナトリウム76.0mgを添加して21時間攪拌した。反応液を溶媒留去し、クロロホルムに溶解して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製することにより、標記の化合物86.0mgを淡黄色油状物として得た。これを塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩87.0mgを無色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=505$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.87(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.97(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.44(4H, sext., $J=7.6\text{Hz}$), 1.81(2H, sext., $J=7.6\text{Hz}$), 2.03(2H, quint., $J=7.6\text{Hz}$), 2.38(4H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.56(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.88(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.43(2H, s), 3.50(3H, s), 3.69(2H, s), 3.82(2H, s), 4.06(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.10(1H, s), 7.15(1H, s), 7.28(1H, s), 7.33(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 12.4(1H, br).

【実施例 47】

【0112】

製造例47: [4-(6-[(1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-アミノ]-メチル)-1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 47]の合成

実施例47-1: {4-[(2-アミノ-5-シアノ-フェニル)-イソプロピル-カルバモイル]-ブチル}-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例45-3で得られた化合物242mgをDMF5.0mlに溶解し、60%水素化ナトリウム29.1mg、次いで氷浴中2-ヨードプロパン79.6 μ lを加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後溶媒を留去、クロロホルムに溶解し、蒸留水を加えしばらく撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製、標記の化合物44.1mgを淡黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=375$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ =

1.00(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.21(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.43(9H, s), 1.53-1.65(4H, m), 1.88-2.01(2H, m), 3.00-3.07(2H, m), 4.45(2H, brs), 4.58(1H, brs), 4.90(1H, sept., $J=6.6\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=2.0, 8.3\text{Hz}$).

実施例47-2:2-(4-アミノ-ブチル)-3-イソプロピル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリルの合成

実施例47-1で得られた化合物44.1mgを無水メタノール1.0mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液1.0mlを加えて室温で3時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去した。これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物26.0mgを白色結晶として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=257$ $[M+H]^+$

実施例47-3:2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3-イソプロピル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリルの合成

実施例47-2で得られた化合物26.0mgを無水メタノール1.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム19.1mg、オルトギ酸トリメチル27.7 μ l、プロピオンアルデヒド18.3 μ lを加えて窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えしばらく撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物34.0mgを淡黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=341$ $[M+H]^+$

実施例47-4:[4-(6-アミノメチル-1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミンの合成

実施例47-3で得られた化合物34.0mgをエタノール2.0mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液340 μ l、ラネーニッケル4.0mgを加えて水素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応終了後、セライト濾過し、溶媒を留去、これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物31.3mgを淡黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=345$ $[M+H]^+$

実施例47-5:N-[4-({[(1H-イミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}メチル)ベンジル]-N-(1-シアノエチル)-N',N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミンの合成

実施例47-4で得られた化合物31.3mgを無水メタノール1.0mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル14.9 μ l、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド9.60mgを加え窒素雰囲気下室温で2時間撹拌した。次いで氷浴中水素化ホウ素ナトリウム3.40mgを加え室温で2時間撹拌した。反応終了後、蒸留水を加えしばらく撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物41.7mgを無色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=425$ $[M+H]^+$

実施例47-6: [4-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-イソプロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 47]の合成

実施例47-5で得られた化合物41.7mgを無水メタノール1.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム9.30mg、酢酸100 μ l、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド11.9mgを加えて窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えしばらく撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製、塩酸処理し標記の化合物の塩酸塩26.4mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=519$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.86(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.43-1.45(4H, m), 1.63(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.62-1.65(2H, m), 1.80-1.87(2H, m), 2.36(4H, br), 2.48(2H, br), 2.90(3H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.43(2H, s), 3.51(3H, s), 3.70(2H, s), 3.82(2H, s), 4.67(1H, sept., $J=6.8\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.13(2H, d, $J=22.2\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J=1.5, 8.3\text{Hz}$), 7.48(1H, s), 7.66(1H, dd, $J=3.9, 8.3\text{Hz}$), 12.4(1H, br).

【実施例 48】

【0113】

製造例48: [5-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ペンチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 48]の合成

実施例48-1: [5-(2-アミノ-5-シアノ-フェニルカルバモイル)-ペンチル]-カルバミン酸ベンジルエステルの合成

実施例46-1で得られた化合物510mgをDMF 20mlに溶解させ、予め調整しておいた6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ヘキサン酸1.10gをDMF10mlに溶解させ、WSCI塩酸塩1.08g、HOBT 762mgを加え30分間撹拌した溶液を滴下して20時間撹拌した。溶媒を留去した残渣をクロロホルムにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物961mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=381$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO): $\delta =$

1.30(2H, m), 1.43(2H, tt, $J=7.1, 7.3\text{Hz}$), 1.58(2H, m), 2.32(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.99(2H, dt, $J=6.3, 6.8\text{Hz}$), 5.00(2H, s), 5.93(2H, s), 6.75(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.26-7.38(6H, m), 7.62(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.08(1H, s).

実施例48-2: [5-[(2-アミノ-5-シアノ-フェニル)-プロピル-カルバモイル]-ペンチル]-カルバミン酸ベンジルエステルの合成

実施例48-1で得られた化合物961mgをDMF 20mlに溶解させ、これを0℃に冷却した後、60%水素化ナトリウム72.9mgを加え、室温に戻して30分間撹拌した。この溶液に1-ヨードプロパン0.30mlを滴下して、さらに3時間撹拌した。これを0℃に冷却した後、水を加え反応を停止させて濃縮した。残渣をクロロホルムにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物317mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=423$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.90(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.22-1.27(2H, m), 1.40-1.46(2H, m), 1.49-1.63(2H, m), 1.89-1.94(1H,

m), 2.01-2.07 (1H, m), 3.10-3.17 (3H, m), 3.86-3.92 (1H, m), 4.40 (2H, s), 4.79 (1H, s), 5.08 (2H, d, J=1.5Hz), 6.76 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25 (1H, d, J=1.7Hz), 7.30-7.38 (5H, m), 7.41 (1H, dd, J=1.7, 8.5Hz).

実施例48-3: [5-(6-シアノ-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ペンチル]-カルバミン酸ベンジルエステルの合成

実施例48-2で得られた化合物317mgをメタノール5.0mlに溶解させ、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液2.0mlを加え16時間攪拌した。溶媒を留去した残渣をメタノールに溶解させ、陰イオン交換樹脂(アンバーライトIRA-410)にて中和した。樹脂を濾別して溶媒を留去し、標記の化合物291mgを無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.): m/z=405 [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ =

0.99 (3H, t, J=7.3Hz), 1.48-1.54 (2H, m), 1.58-1.62 (2H, m), 1.84 (2H, tq, J=7.3, 7.6Hz), 1.95 (2H, tt, J=7.3, 7.6Hz), 2.89 (2H, t, J=7.6Hz), 3.27 (2H, d, J=7.6Hz), 4.09 (2H, t, J=7.4Hz), 5.09 (2H, s), 5.15 (1H, s), 7.32-7.50 (5H, m), 7.62 (1H, t, J=0.7Hz), 7.72 (1H, d, J=8.3Hz).

実施例48-4: 2-(5-アミノ-ペンチル)-3-プロピル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリルの合成

実施例48-3で得られた化合物107mgをエタノール10mlに溶解させ、パラジウム炭素20mgを加え、水素雰囲気下20時間攪拌した。セライト濾過した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し標記の化合物25.6mgを白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): m/z=271 [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ =

1.00 (3H, t, J=7.4Hz), 1.48-1.58 (4H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=6.7Hz), 2.90 (2H, t, J=7.8Hz), 4.10 (2H, t, J=7.4Hz), 7.49 (1H, dd, J=1.7, 8.3Hz), 7.64 (1H, dd, J=0.7, 1.5Hz), 7.76 (1H, dd, J=0.5, 8.3Hz).

実施例48-5: 2-(5-ジプロピルアミノ-ペンチル)-3-プロピル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリルの合成

実施例48-4で得られた化合物26.4mgをメタノール2.0mlに溶解させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム15.8mgを加えた。酢酸にてpHを4に調整した後、プロピオンアルデヒド0.020mlを加え室温にて20時間攪拌した。溶媒を留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物29.4mgを無色油状物として得た。

MS (FAB, Pos.): m/z=355 [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ =

0.86 (6H, t, J=7.4Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3Hz), 1.40-1.49 (6H, m), 1.51-1.56 (2H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.36 (4H, t, J=7.7Hz), 2.41-2.44 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=7.9Hz), 4.10 (2H, t, J=7.4Hz), 7.48 (1H, dd, J=1.7, 8.3Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.5Hz), 7.76 (1H, dd, J=0.5, 8.3Hz).

実施例48-6: [5-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ペンチル]-ジプロピル-アミンの合成

実施例48-5で得られた化合物29.8mgをエタノール20mlに溶解させ、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液4.0mlを加えた。これにラネーニッケルのエタノール懸濁液を加え、水素雰囲気下で6時間攪拌した。セライト濾過したのち、溶媒を留去し、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した。

これをメタノール2.0mlに溶解させ、2-イミダゾールカルボキシアリデヒド13.4mg、オルトギ酸トリメチル0.030mlを加え、室温にて3時間攪拌した。これを0℃に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム10.5mgを加え、室温に戻した後1時間攪拌した。水を加え反応を停止させた後、溶媒を留去してクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物26.0mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=439[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.87(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.01(6H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.40-1.49(4H, m), 1.50-1.56(4H, m), 1.78-1.86(2H, m), 1.89-1.95(2H, m), 2.25-2.38(2H, m), 2.42(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.52(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 2.85(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.92(2H, s), 3.96(2H, s), 4.04(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 6.99(2H, s), 7.15(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.22(1H, s), 7.64(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

実施例48-7: [5-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1-プロピル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ペンチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 48]の合成

実施例48-6で得られた化合物8.8mgをメタノール2.0mlに溶解させ、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアリデヒド2.6mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム2.5mgを加え、酢酸によりpHを4に調整して、室温にて18時間攪拌した。溶媒を留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩9.3mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=533[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$

0.90(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.99(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.41-1.44(2H, m), 1.65-1.70(4H, m), 1.76-1.80(4H, m), 1.90(2H, m), 2.96-3.06(6H, m), 3.22(2H, m), 3.73(3H, s), 3.89(2H, s), 4.12(2H, s), 4.19(2H, s), 4.53(2H, s), 7.53(1H, s), 7.55(2H, s), 7.64(2H, s), 7.69(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.41(1H, s), 14.99(1H, br).

【実施例 49】

【0114】

製造例49: N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロヒドロキノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N-メチル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 49]の合成

実施例49-1: N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロヒドロキノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N-メチル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 49]の合成

実施例9-2で得られた化合物203.5mgを無水メタノール8.1mlに溶解し、公知の方法で合成した6,7-ジヒドロ-5H-キノリン-8-オン117.7mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム99.9mgを加えた。酢酸でpH=5に調整した。室温で2日間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩69.5mgを淡黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=517[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): $\delta =$

0.92(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.63-1.76(6H, m), 1.78-1.84(4H, m), 1.92-1.98(4H, m), 2.57(3H, s), 2.98-3.07(10H, m), 3.83(2H, s), 4.10-4.16(2H, m), 4.29-4.31(2H, m), 4.50(1H, m), 7.41(2H, d, J

=7.8Hz), 7.49(2H, s), 7.55(2H, t, J=7.0Hz) 8.39(2H, d, J=1.4Hz), 8.83(1H, d, J=5.6Hz).

【実施例 50】

【0115】

製造例50: N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-メタンスルホンアミド[化合物No. 50]の合成

実施例50-1: (4-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-メタンスルホニル-アミノ]-メチル)-ベンジル)-カルバミン酸 t-ブチルエステルの合成

実施例23-4で得られた化合物198.3mgを無水ジクロロメタン4.0mlに溶解し、トリエチルアミン0.142ml、メタンスルホンクロリド0.060mlを加えて室温で1時間攪拌した。反応後、水洗した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物192.0mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=469[M+H]⁺

実施例50-2: N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-メタンスルホンアミドの合成

実施例50-1で得られた化合物192mgをメタノール2.0mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液2.0mlを加えて室温で1時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を留去した。

これを無水メタノール7.0mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド59.6mg、オルトギ酸トリメチル0.135mlを加えて室温で14.5時間攪拌した。そこへ水素化ホウ素ナトリウム46.5mgを加えて室温で30分間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、標記の化合物154mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=450[M+H]⁺

実施例50-3: N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-8-イル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-メタンスルホンアミド[化合物No. 50]の合成

実施例50-2で得られた化合物154mgを無水メタノール6.2mlに溶解し、公知の方法で合成した6,7-ジヒドロ-5H-キノリン-8-オン75.1mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム64.1mgを加えた。酢酸でpH=5に調整した。室温で2日間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩69mgを淡黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=581[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ =

0.87(6H, t, J=7.3Hz), 1.40-1.52(4H, m), 1.59-1.66(4H, m), 2.10-2.15(4H, m), 2.87-2.90(6H, m), 2.96(3H, s), 3.05-3.08(4H, m), 4.11(2H, d, J=15.5Hz), 4.24(2H, s), 4.29-4.43(1H, m), 4.92(2H, brs), 7.21(2H, d, J=7.8Hz), 7.56(2H, s), 7.90(1H, t, J=6.1Hz), 8.20(2H, d, J=7.6Hz), 8.36(1H, t, J=6.3Hz), 8.86(1H, d, J=5.3Hz).

【実施例 51】

【0116】

製造例51: 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸[化合物No. 51]の合成

実施例51-1: 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸[化合物No. 51]の合成

実施例34-3で得られた化合物129mgを無水メタノール1.0mlに溶解し、濃塩酸10.0mlを加え加熱還流した。反応終了後溶媒を留去し、標記の化合物の塩酸塩71.4mgを淡黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=538[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6 + D_2O): δ =

0.92(6H, t, $J=7.5$ Hz), 1.63-1.69(6H, m), 1.79(2H, br), 2.85-3.08(10H, m), 3.16-3.22(2H, m), 3.64(2H, s), 3.75(3H, s), 4.11(2H, s), 4.19(2H, s), 4.27-4.37(2H, m), 7.31(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.46-7.51(3H, m), 7.60(2H, s), 7.56-7.63(1H, m).

【実施例 5 2】

【0117】

製造例52: (4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-シアナミド[化合物No. 52]の合成

実施例52-1: (4-シアノ-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例1-2で得られた化合物236mgをメタノール4.0mlに溶解し、室温にてオルトギ酸トリメチル380 μ lと4-シアノベンズアルデヒド159mgを加え、窒素雰囲気下室温にて16時間攪拌したのち、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム103mgを加え、室温にて30分間攪拌した。反応終了後、水を加え減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水を加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して黄色油状物384mgを得た。このうち、293mgをクロロホルム6.0mlに溶解し、ジ-t-ブチルジカーボネート334mgを加え窒素雰囲気下室温にて10時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液3.0mlを加え、水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物331mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=388[M+H]^+$

実施例52-2: (4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例52-1で得られた化合物331mgをエタノール13mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液3.0mlとラネーニッケルのエタノール懸濁液を加え、室温水素雰囲気下で3時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、溶媒を留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して無色油状物283mgを得た。

これをメタノール6.0mlに溶解し、室温にてオルトギ酸トリメチル240 μ lと2-イミダゾールカルボキシアルデヒド83.7mgを加え、窒素雰囲気下室温にて15時間攪拌したのち、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム59.0mgを加え、室温にて30分間攪拌した。反応終了後、水を加え減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し水を加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。これをエタノール7.0mlに溶解し、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド117mgとトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム326mgを加え、室温窒素雰囲気下で17時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20ml中に注ぎ、溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し

、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物360mgを黄色油状物として得た。
MS(FAB, Pos.) : $m/z=566 [M+H]^+$

実施例52-3: N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-N', N'-ジプロピル-ブタン-1, 4-ジアミンの合成
実施例52-2で得られた化合物360mgをメタノール3.6mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液3.6mlを加え、室温窒素雰囲気下で13時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、水層をクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物306mgを淡黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=465 [M+H]^+$

実施例52-4: (4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-シアナミドの[化合物No. 52]合成

実施例52-3で得られた化合物13.4mgをTHF 0.26mlに溶解し、トリエチルアミン10 μ lとブロモシアン3.65mgを加え、室温窒素雰囲気下にて2時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、酒石酸処理することにより、標記の化合物の酒石酸塩12.5mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=491 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

0.86(6H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.39-1.50(6H, m), 1.67(2H, quint., $J=7.5\text{Hz}$), 2.30-2.34(4H, m), 2.39(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.96(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.48(2H, s), 3.58(3H, s), 3.60(2H, s), 3.69(2H, s), 4.17(2H, s), 6.89(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.08(1H, brs), 7.13(1H, brs), 7.31(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.44(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 12.37(1H, brs).

【実施例 5 3】

【0118】

製造例53: (4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-ホルムアミド[化合物No. 53]の合成

実施例53-1: (4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-ホルムアミド[化合物No. 53]の合成

実施例52-3で得られた化合物82.9mgをエタノール1.0mlに溶解し、ギ酸50 μ lとホルムアミド50 μ lを加え、外温100℃にて3時間攪拌した。ギ酸60 μ lを追加し15時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えpHを11に調整した。水層をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩27.0mgを黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=494 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : $\delta =$

0.85(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.23-1.56(6H, m), 2.29-2.37(6H, m), 3.14(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.23(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.46(2H, s), 3.49(2H, s), 3.57(2H, s), 3.59(2H, s), 3.60(3H, s), 3.67(2H, s), 3.68(2H, s), 4.38(2H, s), 4.53(2H, s), 6.88(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.89(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.01(2H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.08(1H, s), 7.13(1H, s), 7.18(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=8.0$

Hz), 7.37(1H, d, J=8.0Hz), 7.43(1H, d, J=8.3Hz), 8.20(1H, s), 8.28(1H, s), 12.38(1H, brs).

【実施例 54】

【0119】

製造例54: [(4-{[(1-カルボキシメチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)アミノ]-酢酸[化合物No. 54]の合成

実施例54-1: [(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1-メトキシカルボニルメチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-酢酸メチルエステルの合成

実施例52-3で得られた化合物81.9mgをTHF 2.0mlに溶解し、トリエチルアミン76.0 μ lとブロモ酢酸メチル46.0 μ lを加え、室温窒素雰囲気下で11時間攪拌した。反応終了後、メタノールを加え、減圧下溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物23.7mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=610[M+H]⁺

実施例54-2: [(4-{[(1-カルボキシメチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)アミノ]-酢酸の合成

実施例54-1で得られた化合物23.7mgを1,4-ジオキサン 1.0mlに溶解し、濃塩酸1.0mlを加え、4時間加熱還流した。反応終了後、減圧下溶媒を留去して標記の化合物の塩酸塩17.2mgを黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=582[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ =

0.90(6H, t, J=7.3Hz), 1.66-1.80(8H, m), 2.94-3.17(8H, m), 3.38-3.83(5H, m), 3.90(2H, brs), 4.13(2H, brs), 4.17(2H, brs), 4.35(2H, brs), 5.16(2H, brs), 7.44(2H, d, J=8.3Hz), 7.47(2H, d, J=8.0Hz), 7.52(1H, s), 7.55(1H, s), 7.65(1H, s), 7.66(1H, s).

【実施例 55】

【0120】

製造例55: [4-(1-ベンジル-6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 55]の合成

実施例55-1: 3-ベンジル-2-(4-t-ブトキシカルボニルアミノ-ブチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

実施例2-1で得られた化合物965.3mgをDMF 20mlに溶解した。反応溶液を0℃に冷却し、60%水素化ナトリウム221.8mgを加え、室温にて1時間攪拌した後、ベンジルブロミド0.35mlを加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣に蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物0.469gを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=438[M+H]⁺

実施例55-2: 3-ベンジル-2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

実施例55-1で得た化合物0.469gをメタノール5.0mlに溶解した。反応溶液に4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液3.0mlを加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減

圧下濃縮した。

これをメタノール8.0mlに溶解した。反応溶液にオルトギ酸トリメチル0.25mlを加え、0℃に冷却した後、プロピオンアルデヒド134.4mgをメタノール1.0mlに溶解した溶液を滴下し、室温にて25分間攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム214mgを加え、室温にて16時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物267mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=422 [M+H]^+$

実施例55-3: 3-ベンジル-2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボアルデヒドの合成

実施例55-2で得た化合物267mgをTHF 5.0mlに溶解した。反応溶液を0℃に冷却した後、水素化アルミニウムリチウム38.5mgを加え、室温にて40分間攪拌した後、再び0℃に冷却した。反応溶液にアセトン1.0ml、酢酸エチル2.0mlを加えて室温にて20分間攪拌した後、飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え、室温にて19時間激しく攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。

これをクロロホルム5.0mlに溶解した。反応溶液に二酸化マンガン1.14gを加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過した。濾液を減圧下濃縮し、標記の化合物25.5mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=392 [M+H]^+$

実施例55-4: [4-(1-ベンジル-6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 55]の合成

実施例55-3で得られた化合物225mgをメタノール4.0mlに溶解した。実施例14-7で得られた化合物64.5mg、オルトギ酸トリメチル0.13mlを加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム20.8mgを加え、室温にて20分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。

これをメタノール6.0mlに溶解した。反応溶液に2-イミダゾールカルボキシアルデヒド83.3mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム77.3mgを加え、酢酸を加えてpH=5に調整し、室温にて18時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩174.3mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=567 [M+H]^+$

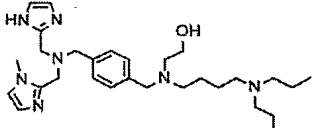
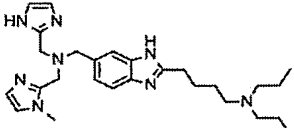
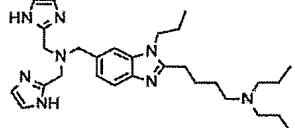
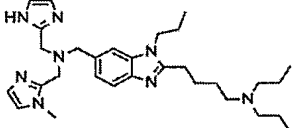
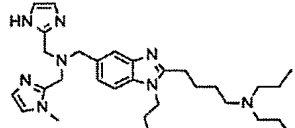
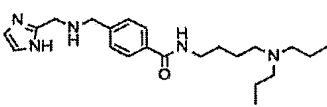
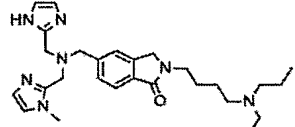
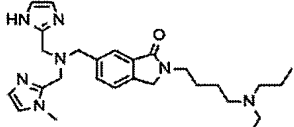
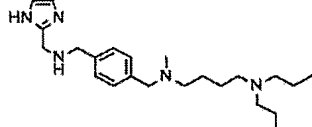
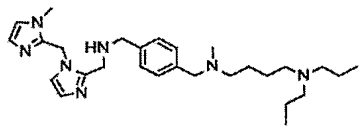
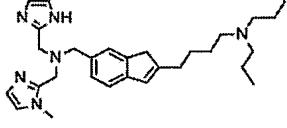
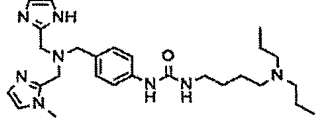
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta =$

0.90(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.64-1.86(8H, m), 2.95(4H, br), 3.05(2H, br), 3.28(2H, br), 3.67(3H, s), 3.83(2H, s), 4.10(2H, s), 4.17(2H, s), 5.94(2H, s), 7.31-7.39(5H, m), 7.49-7.54(3H, m), 7.60(2H, s), 7.72(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.17(1H, s), 10.43(1H, br), 14.94(2H, br).

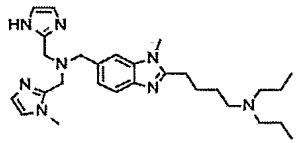
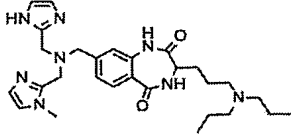
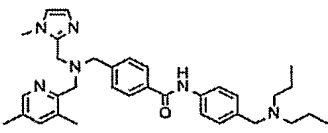
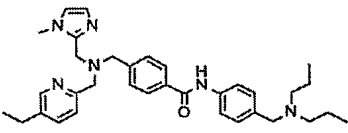
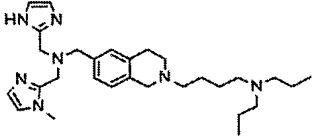
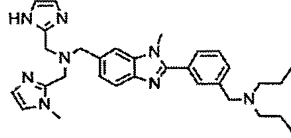
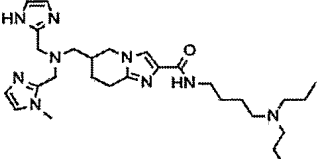
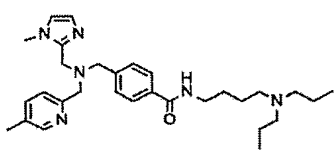
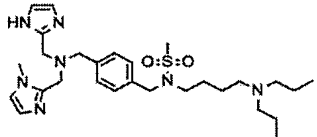
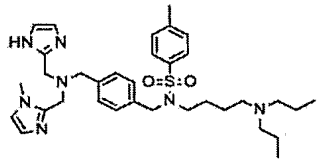
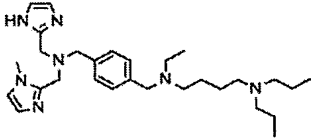
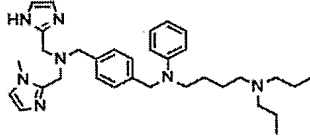
次に上記製造例で製造した化合物等、本発明の化合物の構造式を表1に示す。

【0121】

【表 1】

No.	構造式	No.	構造式
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

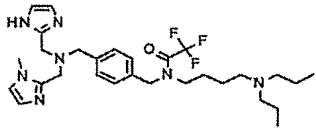
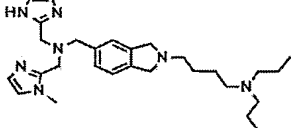
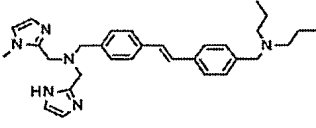
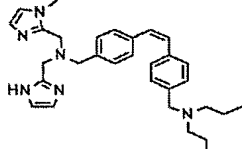
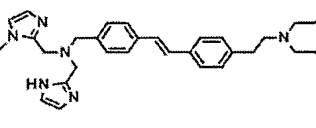
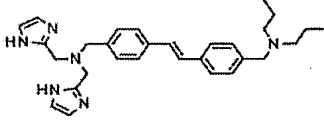
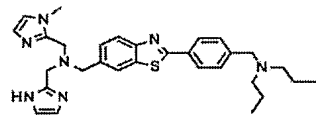
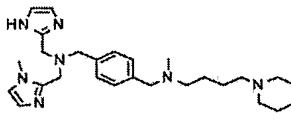
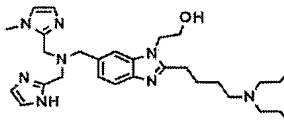
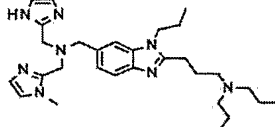
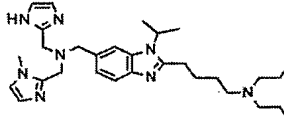
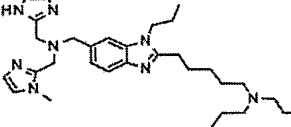
【0122】

No.	構造式	No.	構造式
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

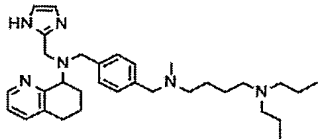
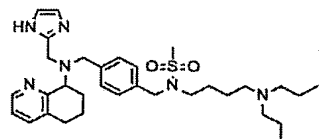
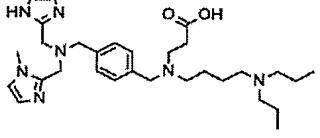
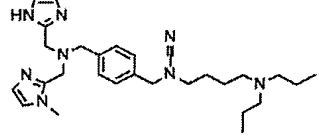
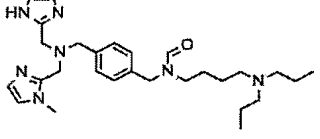
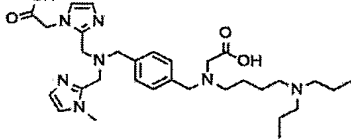
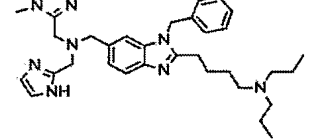
【0123】

No.	構造式	No.	構造式
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

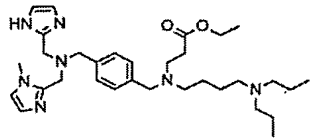
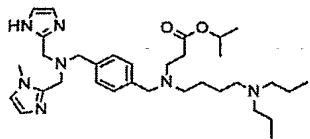
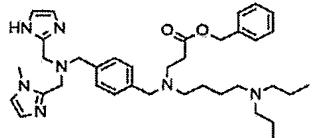
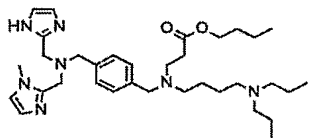
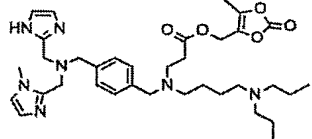
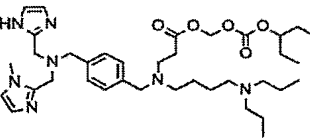
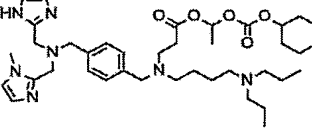
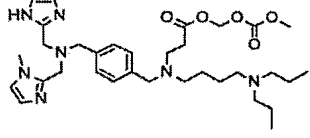
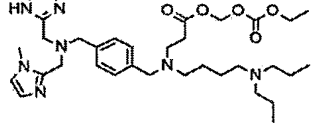
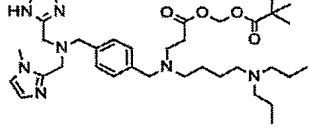
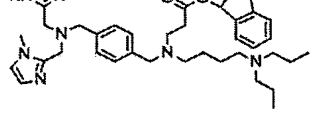
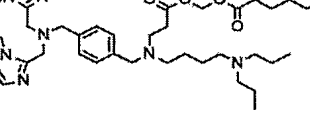
【 0 1 2 4 】

No.	構造式	No.	構造式
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

【0125】

No.	構造式	No.	構造式
49		50	
51		52	
53		54	
55			

【 0 1 2 6 】

No.	構造式	No.	構造式
56		57	
58		59	
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	

【0127】

No.	構造式	No.	構造式
68		69	
70		71	
72		73	
74		75	
76		77	
78		79	

【0128】

次に、本発明化合物の活性試験等の結果を表す。

【試験例1】

【0129】

96穴マイクロタイタープレートに種々の濃度の試験化合物とともにHIV-1 IIIB感染MT-4細胞(3.0×10^4 /well、MOI(Multiplicity of infection):0.01)を感染直後に加えた。炭酸ガスインキュベーターで37℃、5日間培養した後、MTT(テトラゾリウム)法(Pawels, et al、ジャーナル オブ ヴィロロジーメソッド(J.of Virol. Method.)、20、309-321(1988))で生存する細胞数を測定した。抗ウイルス活性はHIV感染による細胞障害を50%阻害する濃度(EC50:50%Effective Concentration)を μ Mで表現し、その結果を表2に示す。

【0130】

【表 2】

化合物番号	EC50 [μ M]	化合物番号	EC50 [μ M]
1	0.003	26	0.073
3	0.003	27	0.23
4	0.003	29	0.061
5	0.009	30	0.092
10	0.009	31	0.074
13	0.003	33	0.003
14	0.006	34	0.003
15	0.006	35	0.007
16	0.003	36	0.656
17	0.003	37	0.003
20	0.004	44	0.002
21	0.046	46	0.017
22	0.106	47	0.002
23	0.003	50	0.04
24	0.095	51	0.002

【試験例 2】

【0131】

MT-4細胞 (5×10^6 /0.2ml/well) を24穴マイクロタイタープレート上で培養した。炭酸ガスインキュベーターで37℃、24時間培養した後、培養液をバッファー溶液 (0.1%BSA含有RPMI-1640) に交換した。リガンド 125 I-SDF-1 α (比活性2,200Ci/mmol; 第一化学薬品 (東京) 製) とともに、種々の濃度の試験物質を氷冷下2時間結合させた。冷PBSで結合しないリガンドを洗浄した後、結合したリガンドの放射能を液体シンチレーションカウンター (日本パッカード (東京) 製) で測定し、試験物質が放射性リガンドとレセプターCXCR4の結合を阻害する割合 (0.1 μ Mでの結合阻害%) を求めた。その結果を表3に示す。

【0132】

【表 3】

化合物番号	阻害率 (%)
23	100

【試験例 3】

【0133】

前記化合物の急性毒性についての検討を行った。すなわち6週齢のSD系ラット (雄) を各群2から3匹に分け、生理食塩水に実施例の化合物を溶解して単回経静脈内投与 (投与量2.5mg/kg) を行い、死亡数を調べた。結果を表4に示した。表4に示されるように、いずれの化合物を投与しても死亡せず、急性毒性がないことが確認された。

【0134】

【表 4】

化合物番号	死亡数/試験数	化合物番号	死亡数/試験数
1	0/3	26	0/3
3	0/3	27	0/3
4	0/3	29	0/3
5	0/3	30	0/3
10	0/3	31	0/3
13	0/3	33	0/3
14	0/3	34	0/3
15	0/3	35	0/3
16	0/3	36	0/3
17	0/3	37	0/3
20	0/3	44	0/3
21	0/3	46	0/3
22	0/3	47	0/3
23	0/3	50	0/3
24	0/3	51	0/3

【試験例 4】

【0135】

化合物ナンバー4の化合物を34.6%、日局乳糖34.6%、日局トウモロコシデンプン17.3%、日局ヒドロキシプロピルセルロース7.3%、日局低置換度ヒドロキシプロピルセルロース6.2%を篩過後、ビニール袋中でよく混合した。これに化合物と等量の日局精製水を加え、双軸練合機で20分練合し湿塊とした。これを押し出し造粒機（円筒孔径1mm）を用いて造粒し、造粒品を流動層乾燥機を用いて乾燥した（40℃、30分）。乾燥顆粒を篩過し、篩過品99%に対してステアリン酸マグネシウム1%の割合でよく混合し、打錠機を用いて打錠し、平均重量292mgの錠剤を得た。

また、別に日局ヒドロキシプロピルメチルセルロースを8%、日局マクロゴール6000を1.6%、これらを日局精製水に溶解して100%としたアンダーコート液を先に打錠した錠剤重量に対して5%の割合でハイコーターを用いて噴霧した。噴霧後20分乾燥し、アンダーコート錠を調製した。

【0136】

次いで、医薬品添加物規格ヒドロキシプロピルセルロースアセートサクシネートを10%、日局クエン酸トリエチルを3%、日局酸化チタンを2%、日局ヒドロキシプロピルセルロース0.05%を日局精製水に溶解して100%とした腸溶コート液を調製した。この腸溶コート液を錠剤重量に対して10%の割合でハイコーターを用いて噴霧した。噴霧後、30分間乾燥し、腸溶剤を調製した。本腸溶剤は日局1液中で2時間主薬を溶出せず、日局2液中で30分以内に主薬の80%以上を溶出する性質を有していた。

【書類名】 要約書

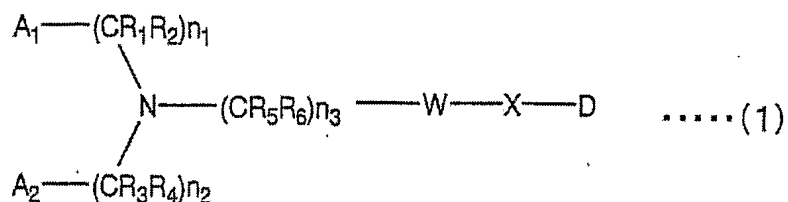
【要約】

【課題】

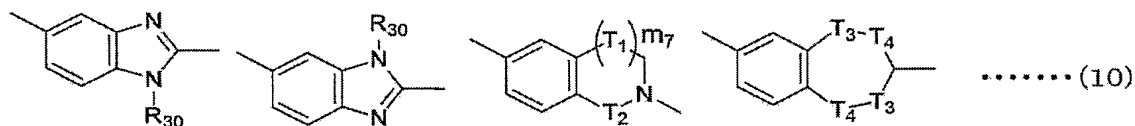
HIVウイルス感染症、リウマチ又は癌転移らの疾患に効果を有する新規アミン化合物の提供。

【解決手段】

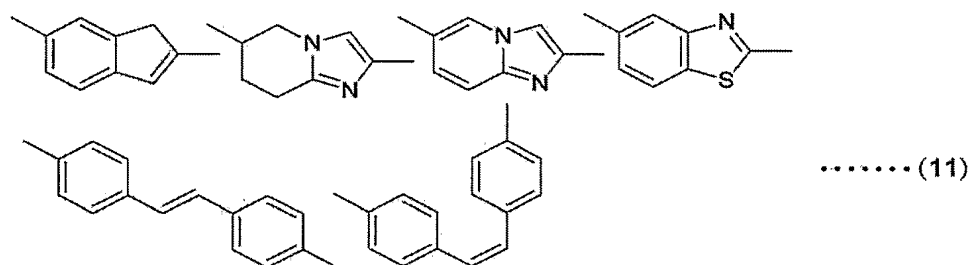
下記一般式(1)で表されるアミン化合物。【化1】



代表的には、 A_1 、 A_2 は水素原子、置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香環を表わし、 W は置換していてもよいベンゼン環、若しくは下記(10)または(11)で表されるいずれかの基を示す。【化2】



【化3】



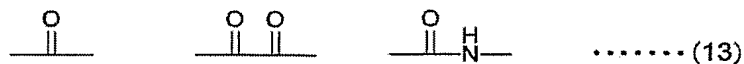
X は O 、 CH_2 、 $C(=O)$ 、 NR_{11} を表わし、 D は下記式(6)で表わされる基である。

【化4】



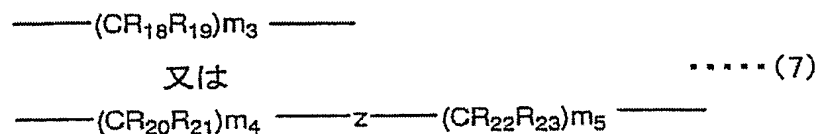
式(6)中、 Q は単結合、 NR_{12} 又は式(13)を表わし、

【化5】



Y は下記式(7)で表わされる基を表わす。

【化6】



Zは置換していてもよい単環若しくは多環式の芳香族環を表す。

Bは $-NR_{25}R_{26}$ を表わす。各式中の $R_1 \sim R_{26}$ は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基を示す。

【選択図】なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 6 8 2 2 9
受付番号	5 0 4 0 0 3 9 7 8 3 8
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 3 月 1 1 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年 3月10日

【書類名】 手続補正書
【整理番号】 KUP06118
【あて先】 特許庁長官殿
【事件の表示】
【出願番号】 特願2004- 68229
【補正をする者】
【識別番号】 000001100
【氏名又は名称】 呉羽化学工業株式会社
【代理人】
【識別番号】 100090941
【弁理士】
【氏名又は名称】 藤野 清也
【手続補正1】
【補正対象書類名】 特許願
【補正対象項目名】 発明者
【補正方法】 変更
【補正の内容】
【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区百人町 3 - 2 6 - 2 呉羽化学工業株式会社 生物
医学研究所内
【氏名】 小野 雅弘
【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区百人町 3 - 2 6 - 2 呉羽化学工業株式会社 生物
医学研究所内
【氏名】 齋藤 厚之
【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区百人町 3 - 2 6 - 2 呉羽化学工業株式会社 生物
医学研究所内
【氏名】 菊本 成幸
【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区百人町 3 - 2 6 - 2 呉羽化学工業株式会社 生物
医学研究所内
【氏名】 松井 良
【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区百人町 3 - 2 6 - 2 呉羽化学工業株式会社 生物
医学研究所内
【氏名】 澤 朋裕
【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区百人町 3 - 2 6 - 2 呉羽化学工業株式会社 生物
医学研究所内
【氏名】 鈴木 茂
【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区百人町 3 - 2 6 - 2 呉羽化学工業株式会社 生物
医学研究所内
【氏名】 谷中 幹郎
【その他】 この出願の発明者は本来 7 名ですが、出願時に錯誤により 8 名で
出願いたしました。具体的には、出願時の発明者には新村浩一が
含まれておりましたが、新村浩一は、出願人である呉羽化学工業
株式会社の生物医学研究所の探索・合成研究室長の立場にあるも
ので、この発明の成立過程において、技術的思想の創作自体に関

係しない単なる管理者でした。より具体的には、この出願発明に関する化合物の設計等の研究会議では、真の発明者に対し、一般的な助言・指導を与えていたにすぎないものでした。よってここに、発明者の変更に関する宣誓書を提出いたします。

【提出物件の目録】**【物件名】** 宣誓書 2**【提出物件の特記事項】** 追って提出します。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 6 8 2 2 9
受付番号	5 0 4 0 2 0 5 7 4 7 6
書類名	手続補正書
担当官	笹川 友子 9 4 8 2
作成日	平成 1 7 年 1 月 1 2 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成16年12月 2日
-------	-------------

特願 2 0 0 4 - 0 6 8 2 2 9

ページ : 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 1 1 0 0]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋堀留町 1 丁目 9 番 1 1 号

氏 名 呉羽化学工業株式会社